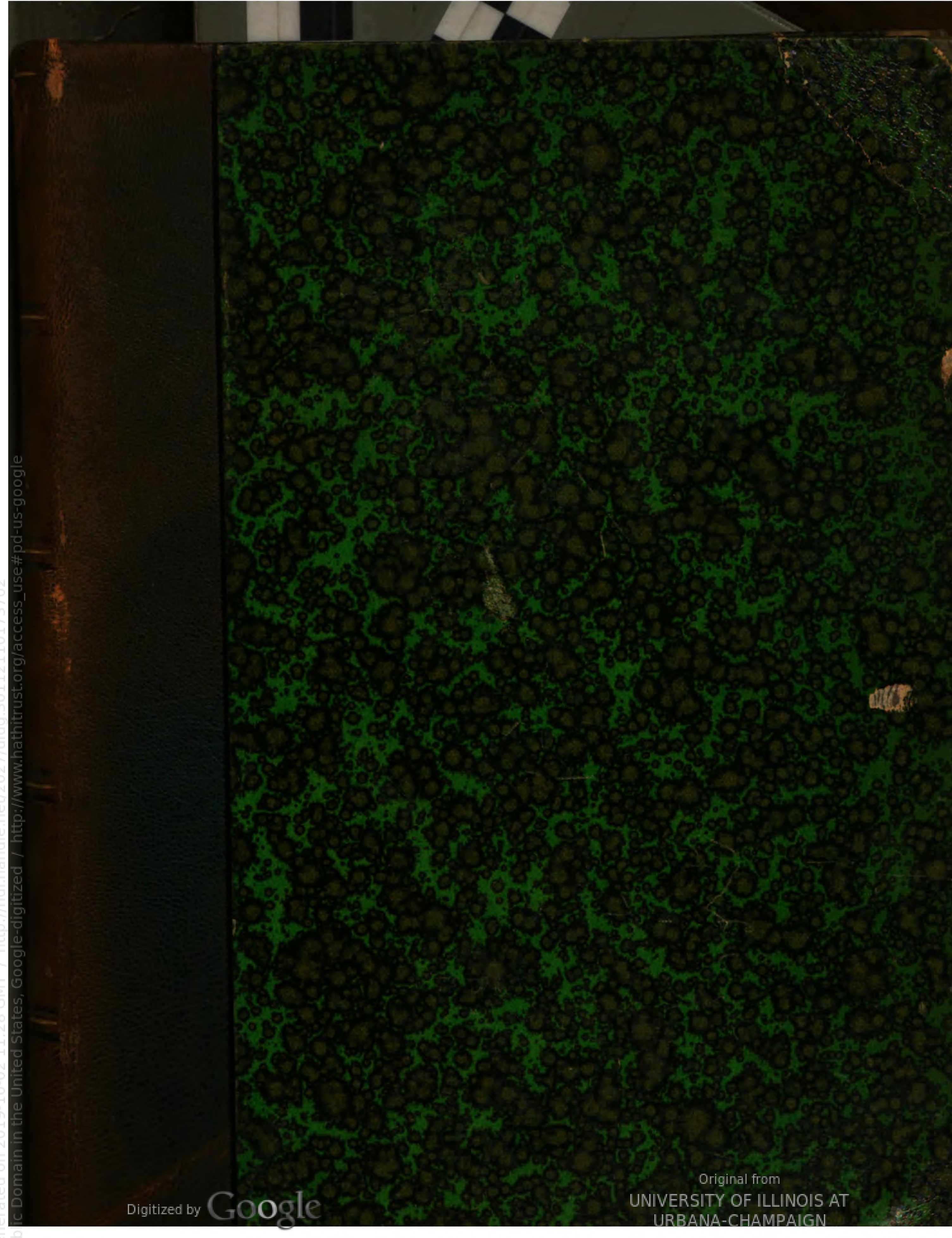
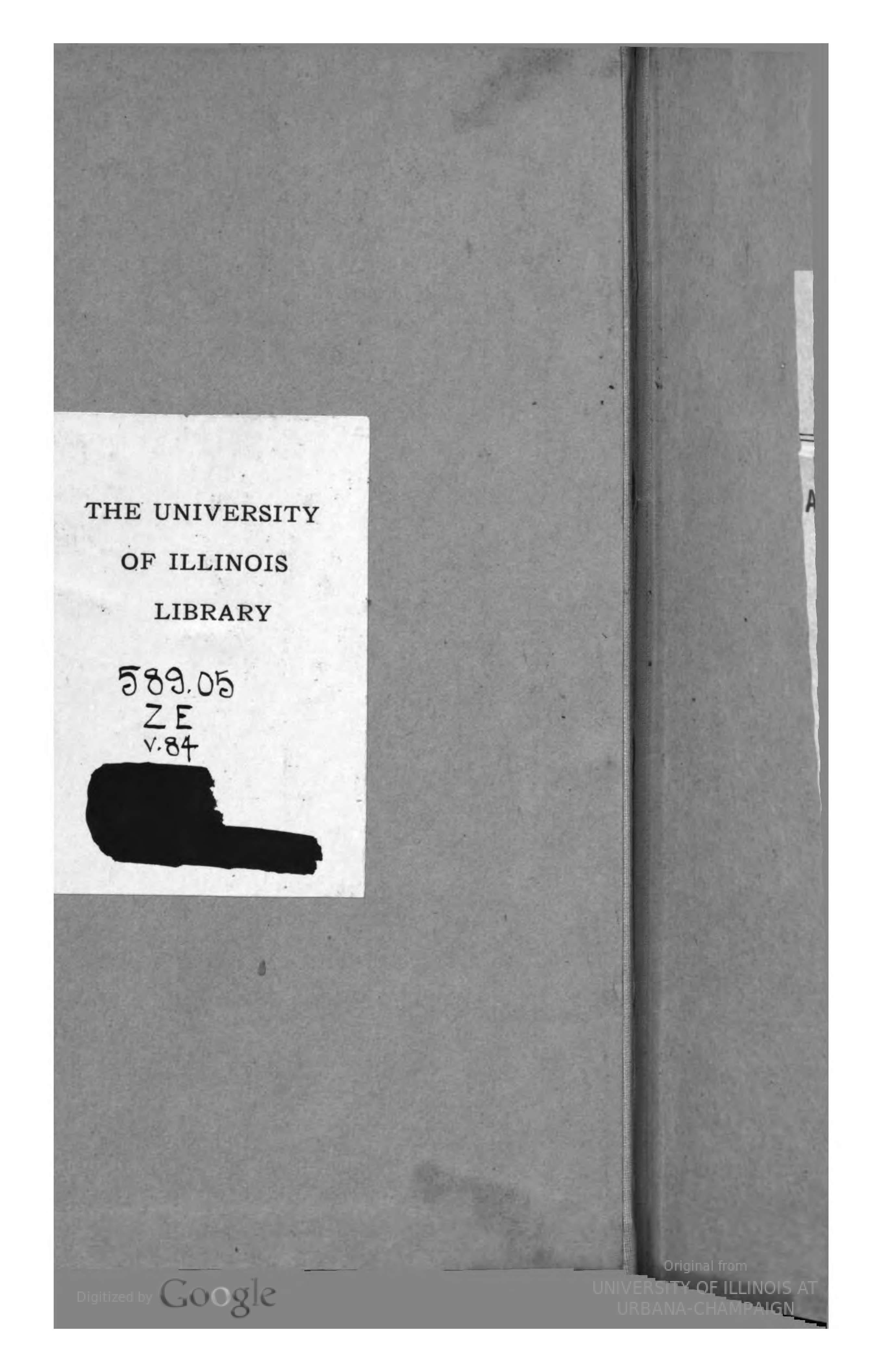




ZEITSCHRIFT

FÜR

HYGIENE

UND

INFEKTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. C. FLÜGGE, GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR DES HYG. INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BERLIN,

UND

PROF. DR. G. GAFFKY, WIRKL. GEH. OBERMEDIZINALRAT

VIERUNDACHTZIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ACHT TAFELN.



LEIPZIG

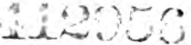
VERLAG VON VEIT & COMP.

1917

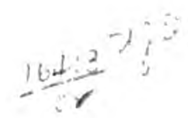


Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Inhalt.







[Aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.]
(Zum Gedenken an den vorm. Direktor Paul Ehrlich.)

Halbspezifische chemische Desinfektionsmittel. II.

Ein Beitrag zur Kenntnis von den biochemischen Eigenschaften der Halogennaphthole.

Von

Prof. Dr. **H. Bechhold.**
Mitglied des Instituts.

In einer früheren Arbeit[1] habe ich über die entwicklungshemmende und keimtötende Wirkung der verschiedenen Chlor- und Brom-β-Naphthole berichtet. Die damals veröffentlichten Untersuchungen hatten ergeben, daß die entwicklungshemmende Wirkung z. B. mit Eintritt von 1, 2, 3 Bromatomen in den Naphtholkern außerordentlich ansteigt, um dann beim Pentabromnaphthol wieder zu sinken. Dieser Effekt zeigte sich jedoch nur gegenüber Staphylokokken, Streptokokken und Diphtheriebazillen, während bei andern Keimen, z. B. Paratyphus und Coli, die Kurve wesentlich anders verlief und bei weitem nicht die Überlegenheit gegen Kresol zeigte, wie sie ihnen bei Staphylokokken und den andern genannten zukam. Besonders war es auffallend, daß Tribromnaphthol, welches die Entwicklung von Staphylokokken bereits in einer Verdünnung von 1:250000 hemmt und sie in 1prozentiger Lösung in 2 bis 3 Min. abtötet. gegen Tuberkelbazillen vollkommen unwirksam war: eine 2 $^1/_2$prozentige Lösung vermochte selbst in 25 Stunden die Virulenz derselben nicht im mindesten abzuschwächen. Andererseits zeigte sich besonders Monochlornaphthol gegen Paratyphus B und Bacterium Coli dem Tribromnaphthol bedeutend überlegen, während es gegen Staphylokokken, Streptokokken und Diphtheriebazillen eine unverhältnismäßig geringere Wirkung hatte als jenes.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIV. S. 113—142. Vgl. auch *Münchener Med. Wochenschrift.* 1914. Nr. 37.

Dies veranlaßte mich, noch Tuberkelbazillen und Pyocyaneus in den Kreis der Versuche zu ziehen, auf die ich besonders die Antipoden, Monochlornaphthol und Tribromnaphthol, wirken ließ.

Es wurden gemischt je 2·2 ccm einer zentrifugierten Tb-Emulsion (Typ. human.) mit einem Gehalt von etwa 0·33 mgr Tb in 1 ccm mit je 2·2 ccm einer 10prozentigen bzw. 5prozentigen Lösung von Monochlornaphthol in möglichst wenig NaOH. — Diese Mischungen wurden stehen gelassen 24^h, 10^h, 8^h, 5^h, $2^1/_2{}^h$, 1^h und 0^h (Kontrollen). Von diesen wurden jedem Tier 2 ccm subkutan injiziert.

Die Ergebnisse waren folgende:

Vier Kontrollen:

† 32 bis 72 Tage an Tb.

5 Prozent Monochlornaphthol nach Einwirkung von

1^h	† 4 Tage nicht an Tb
	† 88 Tage zweifelhaft, ob an sekundärer oder primärer Tb
$2^1/_2{}^h$	† 4 Tage nicht an Tb
	† 81 Tage an primärer Tb
5^h	† 88 Tage an sekundärer Tb-Infektion
8^h	† 73 Tage an sekundärer Tb-Infektion.
	Nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb
10^h	nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb
	nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb
24^h	† 80 Tage keine Tb
	† 12 Tage keine Drüsenschwellung, keine Tb

2·5 Prozent Monochlornaphthol nach

$^1/_2{}^h$	† 107 Tage an Tb
	nach $3^1/_2$ Monaten getötet, an Tb erkrankt
1^h	† 26 Tage nicht an Tb
	nach $3^1/_2$ Monaten getötet; zweifelhaft, ob primäre oder sekundäre Tb-Infektion
$2^1/_2{}^h$	† 102 Tage an Tb
	nach $3^1/_2$ Monaten getötet; primäre Tb
5^h	† 88 Tage keine Tb (wahrscheinlich Brustseuche). Nach $3^1/_2$ Monaten getötet; wahrscheinlich sekundäre Tb
8^h	Nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb
	Nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb
10^h	† 94 Tage an sekundärer Tb
	102 Tage an sekundärer Tb
24^h	† 12 Tage nicht an Tb.
	Nach $3^1/_2$ Monaten getötet; keine Tb.

Daraus ergibt sich folgendes:

Zur Abtötung einer Tb-Emulsion braucht sowohl eine Lösung mit 5 Prozent wie eine mit $2^1/_2$ Prozent Monochlornaphthol $> 2^1/_2{}^h$ und weniger



als 8 h. Möglicherweise findet bei beiden schon in 5 h eine Abtötung statt, doch ist dies noch nicht sichergestellt.

Ein Unterschied zwischen $2^1/_2$prozentiger und 5prozentiger Monochlornaphthollösung ist nicht erkennbar. Zweifellos bewirken beide Lösungen auch schon bei kurzer Einwirkung ($^1/_2$ h, 1 h) eine Virulenz-Abschwächung, denn während sämtliche Kontrolltiere in höchstens 72 Tagen an Tb eingingen, zeigen jene, soweit sie nicht an andern akuten Infektionen starben, eine längere Lebensdauer, teilweise sogar überhaupt keine Tb-Infektion. — Möglicherweise hängt diese Ungleichmäßigkeit bei kurzer Einwirkung davon ab, ob in der Emulsion größere Tb-Klümpchen vorhanden waren oder nicht.

Gegen Pyocyaneus wurden einige Versuche betreffs Entwicklungshemmung in folgender Weise angestellt: Zu je 2 ccm Bouillon bzw. Agar kamen 0·2 ccm, 0·1 ccm und 0·05 ccm einer 1prozentigen Lösung des Desinfektionsmittels. Die Bouillon bzw. der Agar enthielten somit das Desinfiziens im Verhältnis 1:1000, 1:2000, 1:4000. Bouillon und schräger Agar wurden dann mit einer 48stündigen Bouillonkultur beimpft.

	Bouillon			Schiefer Agar		
	1:1000	1:2000	1:4000	1:1000	1:2000	1:4000
Monochlornaphthol .	0	0	×××	×	×××	×××
Monobromnaphthol .	0	×××	×××	0	××	×××
Dichlornaphthol . .	××	×××	×××	×—××	×××	×××
Dibromnaphthol . .	×××	×××	×××	×××	×××	×××
Tribromnaphthol .	×××	×××	×××	×××	×××	×××
Kresol	×××	×××	×××	×—××	×××	×××

Gegen Pyocyaneus finden wir somit gerade die entgegengesetzte Wirkung der Halogene im Naphtholkern wie gegen Staphylokokken usw. Während gegen letztere die entwicklungshemmende Wirkung mit der Zahl der Halogenatome in der Naphtholmolekel sich erhöht, nimmt sie gegen erstere ab.

Versuchen wir uns ein Bild zu machen, wie sich diese merkwürdigen Erscheinungen erklären lassen, d. h. wie es kommt, daß gegen Staphylokokken, Streptokokken usw. die Wirkung mit der Zahl der Halogenatome in der Naphtholmolekel zunimmt, während wieder andere Mikroorganismen wie z. B. Tuberkelbazillen, überhaupt nicht von Tribromnaphthol geschädigt werden. Und umgekehrt, wieso die Wirkung von Monochlornaphthol oder auch von Phenol, Kresol usw. eine viel unspezifischere, aber auch schwächere ist.

Um eine chemische Wirkung zu entfalten, müssen die physikalischen Vorbedingungen gegeben sein, d. h. das Desinfiziens muß in den Bakterien-



leib eindringen können. Dies bietet aber bereits wertvolle Hinweise: Die Diffusionsgeschwindigkeit nimmt ab mit Zunahme des Molekulargewichts. Dies ist eine so allgemein gültige Regel, daß man auf Grund des Diffusionskoeffizienten das Molekulargewicht ermittelt, wo es keine einfacheren Methoden gibt. Es diffundiert somit Monochlornaphthol leichter als Di- und Trichlornaphthol; Tribromnaphthol schwerer als Di-, Monobromnaphthol und sämtliche Chlornaphthole. Die Diffusionsgeschwindigkeit hängt ferner ab von dem Medium, in welchem die Diffusion erfolgt.[1] Je dichter das kolloide Medium, desto langsamer dringt die diffundierende Substanz ein. Um einmal nur die beiden Extreme zu behandeln: Wir sehen, daß Monochlornaphthol mehr Aussicht hat an die Stätte seiner schädlichen Wirkung zu gelangen wie Tribromnaphthol. Wenn die Hülle wie bei Tuberkelbazillen sehr dicht ist, so ergibt sich sogar die Möglichkeit, daß das schwer diffundierende Tribromnaphthol überhaupt nicht mehr eindringt, während Monochlornaphthol noch einzudiffundieren vermag. Auf Grund der Diffusionsgeschwindigkeit müßte also die Substanz mit kleinerem Molekulargewicht das bessere Desinfiziens sein.

Dieser Vorteil kann aber wieder aufgehoben werden durch eine andere physikalische Eigenschaft: durch die Adsorption. Je stärker eine Substanz adsorbiert wird, desto höher ist die Konzentration auf der Oberfläche des Bacteriums, desto wirksamer muß sie sein. Für die Adsorption gibt es keine allgemein gültige Regel, sie mußte daher für meine Substanzen ermittelt werden. Herr Dr. Radl, Assistent von Prof. Marc (Jena), hatte die Liebenswürdigkeit, einige Adsorptionsversuche vermittelst des Interferometers vorzunehmen. Von den untersuchten Halogennaphtholen wurden je 0·05 g in 2·5 ccm $^{10}/_{n}$-Natronlauge gelöst und auf 50 ccm verdünnt, so daß die Lösung 1 g im Liter enthielt. — Von diesen Lösungen wurden je 10 ccm mit je 0·1 g gut gewaschenem und im Wasserstoffstrom mehrfach ausgeglühtem Knochenkohlenpulver geschüttelt, und das Filtrat, sowie zum Vergleich die ungeschüttelte Lösung und behufs Korrektur eine reine $^{200}/_{n}$-Natronlauge in der 4 ccm-Kammer des Interferometers untersucht.

Das Ergebnis war folgendes:

	Relative Adsorbierbarkeit in Prozenten
Monochlornaphthol	53·3
Dichlornaphthol	56·7
Monobromnaphthol	59·2
Dibromnaphthol	66·8
Tribromnaphthol	75·0

[1] Vgl. Bechhold und Ziegler. *Annalen der Physik.* IV. Folge. Bd. 20. S. 900—918.



Daraus ergibt sich, daß die Adsorbierbarkeit der Bromnaphthole stärker ist als die der Chlornaphthole, und daß sie ferner mit der Zahl der Halogenatome wächst.[1] Der Unterschied würde noch bedeutend stärker in die Erscheinung treten, wenn wir molekulare Konzentrationen verglichen.

In der Diffusionsgeschwindigkeit und der Adsorption haben wir somit zwei physikalische Wirkungen von entgegengesetzter Richtung. Der Adsorption wird da die überwiegende Bedeutung zukommen, wo auch die langsam diffundierende Molekel von hohem Molekulargewicht noch eindringen kann. (Tribromnaphthol bei Stapyhylokokken usw.)

Ist aber die Tür zu eng, so wird nur die rasch diffundierende Molekel noch Eingang finden. (Monochlornaphthol, Kresol, Phenol bei Tuberkelbazillen).

Ein Vergleich mag den Vorgang versinnbildlichen: Ein Stall ist schneller voll, wenn ich Kühe hineinschicke als wenn ich ihn mit Kaninchen füllen will, trotzdem die Kühe viel langsamer trotten. Ist aber die Stalltüre zu eng, so kann ich ihn überhaupt nicht mit Kühen füllen, dann kann ich nur Kaninchen hineinlassen.

Durch diese Tatsache einer entgegengesetzten Richtung zweier physikalischer Faktoren sehen wir einen Weg zum Verständnis der halbspezifischen Wirkung.

Mit Rücksicht auf die praktische Verwendung der Halogennaphthole habe ich auch einige weitere biologische Eigenschaften geprüft, über die ich im folgenden berichten will.

Einwirkung der Halogen-β-Naphthole auf Rinderserum.

Durch Verreiben wurde eine äußerst feine 1prozentige Emulsion der verschiedenen Halogennaphthole in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Zu je 1 ccm sterilen Rinderserums wurden abfallende Mengen dieser Emulsion gesetzt, und sämtliche Röhrchen mit physiologischer Kochsalzlösung auf gleiches Volumen (2 ccm) gebracht. Nach einstündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden die Röhrchen in den Eisschrank gestellt und nach 24^h geprüft. Der ungelöst gebliebene Teil der Emulsion hatte sich zu Boden gesetzt, während in einzelnen Röhrchen eine Eiweißfällung durch Trübung der Flüssigkeit zu erkennen war. Aus der Tabelle S. 6 ergibt

[1] Vgl. auch Bechhold, Disinfection and Colloidchemistry (*Proc. of the* 7th *Int. Congress of appl. chemistry.* 1909. Sect. IV a 2).



sich, daß die niedern Halogennaphthole Eiweißfällungsmittel sind und zwar in folgender Reihenfolge:

Monochlornaphthol > Monobromnaphthol > β-Naphthol, Dichlornaphthol.

0 bedeutet keine Trübung oder Flockung.

	1 ccm	0·5 ccm
	der 1 prozent. Halogennaphtholemulsion	
β-Naphthol	geringe Trübung	0
Monobromnaphthol	geringe Trübung	Spur Trübung
Dibromnaphthol	0	0
Tribromnaphthol	0	0
Tetrabromnaphthol	0	0
Monochlornaphthol	starke Trübung	Spur Trübung
Dichlornaphthol	geringe Trübung	0
Trichlonaphthol	0	0
Physiolog. NaCl-Lösg. (Kontrolle)	0	0

Dem Trichlor-β-Naphthol, sowie dem Di-, Tri- und Tetrabrom-β-Naphthol fehlt jede eiweißfällende Eigenschaft.

Ein offenbarer Parallelismus besteht zwischen der Löslichkeit der Halogennaphthole in Serum und ihren eiweißfällenden Eigenschaften, denn es hatten sich unter den beschriebenen Versuchsbedingungen gelöst:

β-Naphthol 1 : 1000
Monobromnaphthol 1 : 2000
Dibromnaphthol < 1 : 2000
Tribromnaphthol < 1 : 20000
Tetrabromnaphthol viel < 1 : 2000

Monochlornaphthol 1 : 1000
Dichlornaphthol 1 : 2000
Trichlornaphthol etwas < 1 : 2000

Durch die Serumsalze dürfte die Löslichkeit nicht bedingt sein, da sämtliche untersuchten Halogennaphthole einschließlich β-Naphthol schwächere Säuren sind als CO_2.

Es sei betont, daß Monochlornaphthol, unter den hier untersuchten Stoffen das stärkste Eiweißfällungsmittel, Gelatine nicht härtet.



Einwirkung der Halogennaphthole auf Blut.

Wie auf S. 5 beschrieben, wurde durch Verreiben eine äußerst feine 1prozentige Suspension der verschiedenen Halogennaphthole in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Davon wurden abfallende Mengen zu je 2 ccm einer 5prozentigen Blutaufschwemmung gesetzt, das Ganze durch physiologische Kochsalzlösung auf je gleiches Volumen (4 ccm) gebracht und 1 h im Brutschrank belassen (unter wiederholtem Schütteln).

Es bedeutet ××× komplette, ×× mittlere, × geringe, 0 keine Hämolyse.

Wie sich aus der folgenden Tabelle ergibt, verhalten sich die verschiedenen Blutarten zwar ähnlich gegenüber den Halogennaphtholen, aber nicht identisch; es bestehen allerdings nur quantitative Unterschiede.

Vollkommen verschieden verhalten sich indessen die verschiedenen Halogennaphthole: während Tri- und Tetrabromnaphthol indifferent gegen Blut sind, erweisen sich die übrigen, einschließlich Naphthol, als starke Hämolytica.

	Menschenblut (Nabelschnurblut)	Ochsenblut	Schweineblut	Pferdeblut	Hammelblut
β-Naphthol	××× Flockung	××× Flockung	×× starke Flockung	××× starke Flockung	××× starke Flockung
Monobromnaphthol	××× geringe Flockung	××× Flockung	××× starke Flockung	××× starke Flockung	×××
Dibromnaphthol	××× geringe Flockung	×××	×××	×××	×××
Tribromnaphthol	Spürchen	0	0	0	0
Tetrabromnaphthol	×	0	0	0	0
Monochlornaphthol (vgl. Tabelle!)	××—××× Flockung	×× Flockung	×× starke Flockung	×× starke Flockung	×× starke Flockung
Dichlornaphthol (vgl. Tabelle!)	××× Flockung	××× Flockung	××× starke Flockung	××× starke Flockung	××× starke Flockung
Trichlornaphthol (vgl. Tabelle!)	×××	××	××	×××	×××

Auffallend bei Monochlornaphthol, und für einige Blutarten auch bei Dichlornaphthol, ist die Tatsache, daß kleine Mengen stärker hämolysieren als größere, wie aus nachstehenden Tabellen hervorgeht. Die Versuchsanordnung ist die gleiche, wie vorher.



	Menschenblut	Ochsenblut	Schweineblut	Pferdeblut	Hammelblut
		Emulsion von Monochlornaphthol.			
	Flockung	starke Flockung	starke Flockung	starke Flockung	starke Flockung
2·0 ccm	××	×	×	×	×
1·0 „	××—×××	××	××	××	××
		mäßige Flockung			
0·5 „	×××	×××	×××	×××	×××
0·2 „		×××			
		Dichlornaphthol.			
	starke Flockung	starke Flockung	starke Flockung	starke Flockung	starke Flockung
2·0 ccm	××—×××	×××	××	×	××—×××
1·0 „	×××	×××	×××	×××	×××
		geringe Flockung	geringe Flockung		
0·5 „	×××	×××	×××	×××	×××
0·2 „		×××			

Diese Anomalie des Monochlornaphthols und teilweise auch des Dichlornaphthols dürfte wohl mit der eiweißfällenden Eigenschaft zusammenhängen, indem es die Blutkörperchen härtet, bevor sie hämolysiert sind.

Auch bei β-Naphthol und den übrigen niedern Halogennaphtholen ist die starke Flockung bemerkenswert, welche die Eiweißfällung, wie sie an reinem Serum beobachtet wurde, weit übertrifft.

Offenbar entstehen zwischen dem Serum und den gelösten Blutkörperchen, insbesondere dem Hämoglobin, unter Vermittlung des Naphthols bzw. Mono- oder Dichlornaphthols Komplexe. Auch eine Veränderung des Hämoglobins wird durch Monochlornaphthol bewirkt, denn die Flocken sind nicht rot, sondern braun.

Die Herstellung von chemisch reinem Tribromnaphthol ist recht schwierig, da neben Tribromnaphthol stets auch Dibromnaphthol entsteht. Der auffallende Unterschied im Hämolysierungsvermögen bot daher ein Mittel, um festzustellen, ob ein Tribromnaphthol Dibromnaphthol enthält. Ja sogar die quantitativen Verhältnisse ließen sich bis zu einem Gehalt von 1 Prozent Dibromnaphthol mit Sicherheit bestimmen.

Zunächst wurde geprüft, ob ein wesentlicher Unterschied im Hämolysierungsvermögen gegenüber Blut und Blutkörperchen besteht. Die Versuche wurden angesetzt wie auf S. 7 beschrieben.

1 proz. Dibromnaphthol-Suspension	5 proz. Ochsenblut	5 proz. Ochsenblutkörperchen-Emulsion
0·1 ccm	× × ×	× × ×
0·05 ccm	× × ×	× × ×
0·02 „	× ×	× ×
0·01 „	×	Spur
0·005 ccm	0	Spur
0	0	0

Es ergab sich somit kein wesentlicher Unterschied zwischen Vollblut und Blutkörperchen.

Es wurden dann Suspensionen von Dibromnaphthol und Tribromnaphthol hergestellt, indem die alkoholischen Lösungen der beiden Substanzen, gemischt durch physiologische Kochsalzlösung, auf das 10fache verdünnt wurden. Zuvor wurde festgetellt, daß ein Gehalt von 10 Prozent Alkohol das hämolytische Vermögen von Di- und Tribromnaphthol bei den entsprechenden Verdünnungen nicht verändert.

Hämolyse von 5 Prozent Rinderblutkörperchen-Aufschwemmung durch

Tribromnaphthol	+	Dibromnaphthol (beide 1 prozentig).	
1 ccm		0 ccm	0
1 „		0·1 „	× × ×
1 „		0·05 „	× × ×—× ×
1 „		0·02 „	× ×—×
1 „		0·01 „	×
1 „		0·005 „	×—Spur

0·5 prozentiges Dibromnaphthol war somit nach der hämolytischen Methode noch erkennbar. 1 prozentiges deutlich nachweisbar.

Die Methode wurde vielfach bei technischen Produkten angewandt und erwies sich als äußerst zuverlässig. — Da bei der üblichen Bromierung mehrere Isomere des Tribromnaphthols von verschiedenem Schmelzpunkt entstehen, so gibt der Schmelzpunkt keine Auskunft darüber, ob Dibromnaphthol als Verunreinigung zugegen ist. Wohl aber tut dies die hämolytische Methode, da keines der isolierten Tribromnaphthole Hämolyse bewirkt.

Einwirkung auf Leukozyten.

Durch Einspritzung von Aleuron in die Bauchhöhle von Meerschweinchen wurden in bekannter Weise Leukozyten gewonnen. Von diesen zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschenen Leukozyten wurde in physiologischer Kochsalzlösung eine Emulsion hergestellt. Je 3 Tropfen dieser Emulsion wurden gemischt mit 2 Tropfen einer 1prozentigen Emulsion

der betr. Halogennaphthole in physiologischer Kochsalzlösung und einem Tropfen Meerschweinchenserum. Die Lösungen waren sämtlich auf 37° vorgewärmt, wurden dann 1 h im Brutschrank belassen, im Eisschrank abgekühlt, und Ausstriche mit Karbolthionin gefärbt. — Zur Kontrolle, ob die Leukozyten intakt waren, ließ ich stets eine Probe Staphylokokken, eine andere Holzkohlenpulver phagozytieren. — Das Ergebnis war folgendes:

Naphthol: Plasma und Kern stark verändert.
Monobromnaphthol: Plasma und Kern stark verändert.
Dibromnaphthol: Leukozyten nicht verändert, keine Kristalle phagozytiert.
Tribromnaphthol: Leukozyten unverändert, vielleicht einzelne Kristalle phagozytiert.
Tetrabromnaphthol: Leukozyten unverändert.
Monochlornaphthol: Mäßige Quellung, Protoplasma und Kerne verändert.
Dichlornaphthol: Protoplasma und Kerne stark verändert.
Trichlornaphthol: Mäßige Quellung, Plasma und Kerne verändert.

Einwirkung auf die Phagozytose.

Zur Phagozytose wurden Meerschweinchenleukozyten verwandt, die wie beim vorigen Versuch gewonnen waren. Ihnen wurde eine Staphylokokkenemulsion zugesetzt.

2 Tropfen Staphylokokkenemulsion wurden gemischt mit 2 Tropfen einer 1prozentigen Halogennaphtholemulsion (in physiologischer Kochsalzlösung) und 1 Tropfen Meerschweinchenserum. Zum Schluß wurden 3 Tropfen Leukozytenemulsion beigefügt. Die Ausführung der Versuche war im übrigen wie vorher beschrieben. Ergebnis:

Physiol. Kochsalzlösung (Kontrolle); Kräftige Phagozytose.
Naphthol: Phagozytose, soweit die Leukozyten nicht zu weit zerstört waren.
Monobromnaphthol: Trotz erheblicher Veränderung der Leukozyten Phagozytose.
Dibromnaphthol: Gute Phagozytose.
Tribromnaphthol: Gute Phagozytose.
Tetrabromnaphthol: Gute Phagozytose.
Monochlornaphthol: Trotz starker Veränderung der Leukozyten Phagozytose.
Dichlornaphthol: Trotz Veränderung der Leukozyten gute Phagozytose.
Trichlornaphthol: Trotz Veränderung der Leukozyten gute Phagozytose.

Aus den beiden hier beschriebenen Versuchen ergibt sich, daß Dibromnaphthol, Tribromnaphthol und Tetrabromnaphthol keine sichtbare Einwirkung auf Leukozyten haben, während die übrigen beschriebenen Halogennaphthole Protoplasma und Kerne erheblich verändern, was sich in geringern Graden durch starke Quellung kennzeichnet.

Die hier mitgeteilten Ergebnisse wiesen auf die Verwendbarkeit von einigen der Halogennaphthole in der klinischen und hygienischen Praxis. Für die Klinik war besonders an das Tribromnaphthol zu denken, welches eine ungewöhnliche Desinfektionskraft gegen die Eitererreger und Diphtheriebazillen besitzt, während für die Hygiene das Monochlornaphthol als allgemeines, hochwertiges und billiges Desinfektionsmittel in Betracht zu ziehen war. — In der Tat hat sich das Tribromnaphthol, welches unter dem Namen Providoform[1] in den Handel kommt, schon gut eingeführt. Da ich außer den klinischen Publikationen im Besitz zahlreicher Mitteilungen und gutachtlicher Äußerungen bin, so dürfte es nicht uninteressant sein, einen Überblick zu gewinnen, inwieweit die im Laboratoriumsversuch und am Tier festgestellten Tatsachen sich mit den klinischen Prüfungen decken bzw. abweichen. Da Tribromnaphthol halbspezifisch gegen die Eitererreger ist, so lag es nahe, es besonders in der chirurgischen Praxis, sowie gegen Furunkeln zu prüfen. Die Zahl der Anwendungen dürfte wohl schon 1000 überschreiten. — Insbesondere als Ersatz der Jodtinktur bei der Hautdesinfektion des Operationsfeldes, bei aseptischen und septischen selbst schwersten Operationen hat sich die Providoformtinktur durchgehend bewährt. Neben ihrer durchaus zuverlässigen Desinfektionswirkung wird ihr, gegenüber der Jodtinktur, nachgerühmt, daß sie nicht reizt, die Haut nicht färbt und auch bei Strumaoperationen verwendbar ist. Auch die Ergebnisse bei Furunkeln lauten sehr befriedigend u. a. in der otologischen Praxis. — Ebenso bei Erisypel (mit Providoformöl) und der Mauke. Ferner hat das Providoform in der Dermatologie hübsche Erfolge zu verzeichnen. Die günstige Wirkung bei der Wundheilung, die schöne Granulationsbildung, erklärt sich wohl damit, daß trotz der hohen Desinfektionskraft der natürliche Schutz des Organismus gegen Infektionserreger, die Phagozytose, nicht herabgesetzt wird. Hierin unterscheidet sich das Providoform (Tribromnaphthol) vorteilhaft von den meisten andern Desinfizientia in Form von Tinktur, Streupulver, Mull oder Salbe bzw. Öl.

Nicht ganz so einheitlich sind die Resultate bei Diphtherie. Während manche Kliniker unter Einwirkung von Providoform eine rasche Abstoßung der Beläge und besonders frühzeitige Bazillenfreiheit beobachtet haben, ferner Bazillenträger von ihren Bazillen in wenigen Tagen befreit haben, stimmen andere diesen Ergebnissen an ihrem klinischen Material nicht zu. Die Lösung dürfte sich wohl aus der Verschiedenartigkeit der Fälle ergeben. Bei Patienten mit sehr zerklüfteten Mandeln wird es kaum möglich sein, mit der Tinktur in alle Falten und Höhlen zu gelangen. In solchen Fällen werden

[1] Von der Providol-Gesellschaft, Berlin, Alt-Moabit 104.



Bazillennester bleiben, die der Abtötung oder Abschwächung widerstehen, während sich aus den einfacheren Fällen die guten Resultate rekrutieren. — Jedenfalls wäre es dankenswert, Providoform als Prophylakticum bei diphtheriegefährdeten Personen (Krankenschwestern, Schulkindern usw.) in größerem Maße zu prüfen, wozu es sich wegen seiner Ungiftigkeit sehr wohl eignet.

Ich will hier noch anführen, daß sich das Providoform auch bei Ulcus molle, der andern Therapien spottete, wiederholt bewährt hat.

Die Verwendung von Monochlornaphthol als grobes Desinfiziens konnte noch nicht durchgeführt werden. Es fehlte bisher an einem geeigneten Lösungsmittel, die Lösungen, welche in Betracht kommen, waren wegen des Krieges nicht zu haben.

Zusammenfassung.

1. Die früher beschriebene Halbspezifität der Halogennaphthole wurde erweitert durch Versuche mit Monochlornaphthol und Tribromnaphthol gegen Tuberkelbazillen und B. pyocyaneus. Während gegen Staphylokokken, Streptokokken und Diphtheriebazillen Tribromnaphthol dem Monochlornaphthol desinfektorisch weit überlegen ist ,erwies es sich weniger wirksam gegen B. pyocyaneus und ganz unwirksam gegen Tuberkelbazillen. Monochlornaphthol hingegen ist gegen Tuberkelbazillen ein sehr wirksames Desinfiziens.

	Staphylokokken	Entwicklungshemmung von B. pyocyaneus
Monochlornaphthol	1 : 2000	1 : 2000
Tribromnaphthol	1 : 250000	1 : $<$ 1000

Tribromnaphthol tötet Tuberkelbazillen binnen 25^h in $2^1/_2$prozentiger Lösung nicht ab; Monochlornaphthol tötet hingegen Tuberkelbazillen in $2^1/_2$prozentiger Lösung in $< 2^1/_2{}^h$ und $> 8^h$; selbst in kürzerer Zeit werden sie schon geschädigt.

2. Auf Grund von Adsorptionsversuchen wird die Halbspezifität zu erklären versucht durch die gegensätzliche Wirkung der Diffussionsgeschwindigkeit und der Adsorbierbarkeit bei den Halogennaphtholen.

3. β-Naphthol sowie seine Chlor- und Bromderivate wurden in ihrem Verhalten gegen Blut und seine Bestandteile geprüft. Dabei ergab sich, daß die Derivate um so indifferenter sind, je mehr Chlor- bzw. Bromatome sie in der Naphtholmolekel enthalten (Übereinstimmung mit dem Verhalten gegen den Gesamtorganismus bei Prüfung der tödlichen Dosis.)

Tri- und Tetrabromnaphthole erwiesen sich gegen Blut und seine Bestandteile als vollkommen indifferent. Die übrigen sind mehr oder minder starke Hämolytica.

Monochlor-, Monobrom-, Dichlornaphthol, sowie β-Naphthol sind ganz schwache Serumfällungsmittel. Di-, Tri- und Tetrabromnaphthole verändern Leukozyten nicht und haben keinen Einfluß auf deren phagozytäres Vermögen. Die übrigen untersuchten Halogennaphthole verändern Leukozyten.

4. Es wurde gezeigt, daß sich Spuren von andern Halogennaphtholen neben Tribromnaphthol durch Hämolyse nachweisen lassen, was von analytisch-technischer Bedeutung ist.

5. Die klinischen Ergebnisse mit Tribromnaphthol (Providoform) stehen in Übereinstimmung mit den Laboratoriumsversuchen.

Aus dem Hygienischen Institut der Universität Halle.
(Stellvertretender Direktor: Privatdozent Dr. W. Schürmann.)

Phenolut, eine kolloidale Kresollösung, im Desinfektionsversuch.

Von

Dr. W. Schürmann.

In der Desinfektionspraxis spielt das Phenol (C_6H_5OH) eine ganz hervorragende Rolle, wenn auch seine desinfizierende Wirksamkeit weit hinter derjenigen des Sublimats zurück steht. Der üble Geruch, die Giftigkeit (13 bis 15 Proz.) und der hohe Preis des Präparates, dazu die Ätzwirkungen, die durch Unvorsichtigkeit auf der äußeren Haut entstehen können, sind als Nachteile dieses Präparates anzusehen, dagegen werden sie aufgewogen durch die Zuverlässigkeit seiner Wirkung. Die rohen Phenole, aus denen die reine kristallisierte Karbolsäure gewonnen wird, enthalten außer Phenol noch die drei isomeren Kresole, das Ortho-, Meta- und Parakresol, die

Orthokresol	Metakresol	Parakresol
CCH_3	CCH_3	CCH_3
HC, COH	HC, CH	HC, CH
HC, CH	HC, COH	HC, CH
CH	CH	COH

allerdings auch giftiger als die Karbolsäure und derselben an desinfizierender Wirkung überlegen sind, und das Phlorol, Xylenol, neutrale Teeröle, Naphthalin, empyreumatische Stoffe unbekannter Natur und Wasser.

Durch drei Fraktionen und Destillation erhält man wasserfreies flüssiges 100 proz. Kresol. Die Trennung der Phenole von den Kresolen beruht auf dem verschiedenen Verhalten der beiden Substanzen gegenüber Wasser. Die Kresole bilden mit Wasser nur flüssige Produkte, sogenannte Lösungen, das Phenol dagegen kristallisierbare Hydrate. Für Desinfektionszwecke werden wegen ihrer stärkeren bakteriziden Kraft hauptsäch-

lich Kresole verwendet. Die drei isomeren Kresole sind nach den Untersuchungen von Th. Paul und Fr. Prall äußerst wirksame Desinfektionsmittel. Die Anwendung wurde durch die geringe Löslichkeit des Rohkresols in Wasser erschwert. Man hat aber durch bestimmte Verfahren, z. B.

durch Zusatz von Harz und Ölseife (Kreolin, Lysol, Kresolseifen, Liqu. cres. sap.),
durch Lösen von Kresol in Kresolalkalien (Solutol),
durch Lösen von Kresol in kresotinsaurem Natron (Solveol) und
durch Mischen von Kresol mit H_2SO_4

die Wasserlöslichkeit des Präparates verbessern können.

Aus Ölseife und Rohkresol sind hergestellt: Basol, Bacillol, Betalysol, Antiputrol, Carbosapol, Enterokresol, Kresapolin, Krelution, Lysol, Lykresol, Lysolveol, Phenolin, Sapokarbol und verschiedene andere Präparate.

Aus Harzseife und Kresol bestehen: Cresapol, Kresolin, Negrolin, Sapokarbol II, Sapokresolin usw.

Schließlich seien noch einige Präparate genannt, die aus H_2SO_4 + Rohkresol hergestellt sind, nämlich Kreolin Artmann, Kresulfol, Sanatol und Phenostal.

Kresollösungen lassen sich auch aus Rohkresol und gewissen Salzen gewinnen, wie z. B. Solveol, Solutol und Kresin.

Die Seifen steigern nach Henle bekanntlich die Desinfektionswirkung der Phenole. Diese Verstärkungswirkung der Seifen beruht nach Frei „nicht auf einer gegenseitigen Beeinflussung der Substanzen in der Lösung, sondern sie kommt erst an der Bakterienzelle zum Vorschein". Wahrscheinlich wirkt die Seife auf die Bakterien so ein, daß die anderen Substanzen eine intensivere Wirkung entfalten können. Die Kresolseifen erfreuen sich einer großen Beliebtheit; es sind Präparate, die aus einem Gemisch von Rohkresol und Kaliseife bestehen. Die Kaliseife wird meistens wegen der Billigkeit durch die grüne oder Schmierseife ersetzt. Daher kommt es auch, daß man in den Kresolseifenpräparaten kein einheitliches Gemisch, sondern ein Präparat von wechselnder Zusammensetzung vor sich hat (C. Fischer u. Koske, Uebelmesser u. Fehrs). Der Kresolgehalt der einzelnen Präparate schwankt je nach dem Ausgangsmaterial. Ein Kresol mit einem Siedepunkt von 200° wird laut preußischem Ministerialerlaß von 1907 zur Bereitung der Kresolseifenlösungen gefordert.

Die Firma L. Elkan Erben G. m. b. H. in Berlin-Charlottenburg hat im letzten Jahre angesichts des ständig zunehmenden Mangels an Fetten und Harzen, also auch an Seifen, ein neues Verfahren zum Löslichmachen von Kresolen angewendet, **das keine Seifen benötigt** und die erforderliche Lösung der Kresole mit billigen und auch jetzt zu-



gänglichen Nebenprodukten bewerkstelligt. Dieses neue seifenfreie Desinfektionsmittel ist unter dem Namen Phenolut in den Handel eingeführt.

Das Phenolut, Dr. L. Sarason's Kresol-Kolloid, stellt eine neutrale dunkelbraune, dickflüssige Masse von starkem Kresolgeruch dar. In den Flaschen, in denen das Phenolut übersandt war, konnte man zwei verschiedene Schichten beobachten, eine dickflüssige, dunkelbraune, die sich am Boden absetzt, und darüber eine hellere, dünnflüssigere Masse. Das Präparat muß vor dem Gebrauch tüchtig geschüttelt werden. Beim Eingießen des Präparates in ein Kölbchen mit Wasser sinkt es, ohne sich aufzulösen, unverändert zu Boden.

In 2 bis $3^1/_2$proz. Konzentration gibt es klare Lösungen, während 4proz. wässerige Lösungen milchige Trübungen aufweisen.

Beim Vermischen des Phenoluts mit warmem Wasser zu 6proz. Lösung liegt die Grenze der Löslichkeit bei 55°. Die mit kochendem Wasser hergestellte fast klare 6proz. Phenolutlösung nimmt bei abnehmender Temperatur des Wassers an milchigem Aussehen zu, das meist deutlich erkennbar wird bei einer Temperatur der Lösung von 55°.

Das Phenolut löst sich in Glyzerin; es löst sich nicht in Alkohol, Azeton, Benzol, Benzin, Äther. Mit wässerigen Seifenlösungen ist es mischbar; Säuren, Alkalien, Metallsalze, Tannin bringen keine Fällungen hervor. Auch Eiweißlösungen werden nicht gefällt, ja frische Eiweiß-Kresolniederschläge und Eiweißtanninniederschläge werden aufgelöst. Die Lösungen schäumen etwas und sind nicht schlüpfrig. Das Phenolut bildet keine Ausscheidungen mit harten Wässern, auch nicht mit Seewasser.

Der Kresolgehalt des Phenoluts beträgt 40 Proz. Nach den Angaben von S. Sarason wäre es durchaus möglich gewesen, ihn auf 50 Proz. zu steigern, wie bei den bekannten Kresolgemischen. Daher ist es als ein Vorzug des Phenoluts zu betrachten, daß das neue Präparat trotz gleich starker desinfizierender Wirkung um 10 Proz. weniger von dem giftigen Kresolbestandteil enthält als das Kresol und der Liquor cresoli saponatus. Überdies scheint gerade das Verhältnis von 40 Proz. Kresol eine Art Optimum zu sein. Geht man nämlich unter 40 Proz., so erfolgt ein merkwürdiger Absturz der Desinfektionsenergie, und zwar so, daß ein $33^1/_3$proz. Gemisch nur noch die Hälfte der Wirksamkeit des 40proz. besitzt.

Über die Bereitung und die Zusammensetzung des Mittels etwas genaueres mitzuteilen, ist mir aus gewissen kriegswirtschaftlichen Gründen versagt.

Das Phenolut wird im Handel in großen Abfüllungen (Fässern und auch Korkflaschen in der Größe von 3, 5, 10 und 25 kg Inhalt) abgegeben, und zwar zum Preise von 2 Mark für das Kilo. Flaschen von 250 g Inhalt sind in Vorbereitung.



Bei den Versuchen mit Phenolut habe ich als Testobjekte benutzt: Staphylococcus pyogenes aureus in Aufschwemmung und an Seidenfäden angetrocknet, Bac. anthracis in Aufschwemmung, Reinkulturen von Typhus-, Paratyphus-Bazillen, Colibazillen, Ruhrbazillen (Shiga-Kruse und Y). Daneben, um den natürlichen Verhältnissen nahe zu kommen, als weitere Testobjekte Urin bzw. Stuhl mit Typhus- oder Paratyphusbazillen, Typhus- bzw. Paratyphus- und Colibazillen an Leinenläppchen, Stuhl und Urin mit Typhus- bzw. Paratyphusbazillen an Leinenläppchen.

Verwendet wurden für sämtliche Versuche stets die gleichen Kulturen, und zwar für jeden Versuch frische 24stündige Agarkulturen. Eine Schrägagarkultur des zu prüfenden Bakteriums wird mit 5 ccm NaCl-Lösung abgeschwemmt, geschüttelt, dann kurze Zeit stehen gelassen, damit sich gröbere Partikelchen senken. Zum Versuch wurden 0·3 ccm dieser Aufschwemmung in je 10 ccm der verschiedenen Verdünnungen des Desinfektionsmittels gebracht.

Die Desinfektionslösungen wurden immer frisch angefertigt und nur am Tage der Herstellung benutzt. Zur Lösung und für die Verdünnung gebrauchte ich destilliertes Wasser. Es wurden zur Vermeidung von Fehlerquellen stets größere Mengen der verschiedenen Verdünnungen hergestellt, von denen wiederum je 10 ccm in ein steriles Erlenmeyerkölbchen (Verschluß mit steriler Watte) eingefüllt wurden. In diese Desinfektionslösungen wurden dann zu Beginn des Versuches die betreffenden Bakterien (in Aufschwemmung 0·3 ccm), ohne die Wand des Kölbchens zu berühren, eingetropft oder die an Seidenfäden angetrockneten Bakterien bzw. Leinenläppchen hineingebracht. Nach vorsichtigem Umschütteln wurden nach verschiedenen Intervallen, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 und 60 Minuten, mit der sterilen Platinöse aus dem Inhalt der Erlenmeyerkölbchen (verschiedene Verdünnungen des Desinfektionsmittels + Bakterien) Proben entnommen, in sterile Petrischalen gebracht und mit auf 50° abgekühlten Agar Platten gegossen; daneben wurden ebenfalls Proben in Bouillonröhrchen geimpft.

Für Seidenfäden und Leinenläppchen gilt dasselbe. Die Fäden wurden nach der Desinfektion in sterilem Wasser gespült. Die Agarplatten und Bouillonröhrchen kamen in den Brutschrank bei 37° C und wurden 5 bis 8 Tage auf Bakterienwachstum geprüft. Aus Vorsicht habe ich von allen Bouillonröhrchen nach einigen Tagen Agarplatten anlegen lassen, um sicher zu sein, ob auch eine wirkliche Keimabtötung stattgefunden hatte. Die üblichen Kontrollen, Testobjekte ohne Desinfektionslösung in Agarplatten und Nährbouillon, wurden jedem Versuche beigegeben.

Meine Versuche erstrecken sich auf eine ganze Reihe von Präparaten, die mir die Firma Elkan Erben eingesandt hat. Mitgeteilt seien hier



meine Versuche mit dem mir zuerst zugesandten Präparat Nr. 24 und mit Präparat Phenolut A, das die Firma Elkan als verbessertes endgültiges Präparat mit 40 Proz. Rohkresol für Handelszwecke betrachtet.

Aus äußeren Gründen war es mir nicht möglich, Parallelversuche mit einer größeren Reihe anderer bekannter Desinfektionsmittel anzustellen. Ich habe nur das Lysol herangezogen.

I. Versuche mit Phenolut 24 (40 proz. Rohkresol).

Diese ersten Versuche sind, wie aus den Tabellen ersichtlich, mit einer Aufschwemmung einer Reinkultur von Staphylococcus pyogenes aureus und mit an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken (pyogenes aureus) bei Zimmertemperatur ausgeführt.

Wie vorher schon erwähnt, wurden die Testobjekte der Einwirkung von Phenolutlösungen mit verschiedenem Prozentgehalt ausgesetzt. Nach bestimmten Zeiträumen wurden von den der Desinfektionswirkung ausgesetzten Keimen mit der Platinöse (2 mg) Proben entnommen (mehrere Ösen auf 1 Petrischale), die mit Agar zu Platten ausgegossen wurden, ebenso wurden auch einige Oesen in ein Bouillonröhrchen geimpft. Es wird somit durch das Kulturverfahren festgestellt, ob eine Abtötung der Keime erfolgt ist oder nicht.

Aus den Versuchen (Tabelle 1) geht hervor, daß eine 0·01, 0·05 und 0·1 proz. Phenolutlösung selbst nach 60 Minuten langer Einwirkung Staphylokokken (Aufschwemmung) nicht abzutöten vermag, daß dagegen

Tabelle 1.

Testmaterial: Staphylokokkenaufschwemmung.

a) Phenolut.

Dauer der Einwirkung	0·01 proz. Phenolutlösung		0·05 proz. Phenolutlösung		0·1 proz. Phenolutlösung		0·5 proz. Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	0	0
$2^1/_2$	+	+	+	+	+	+	0	0
4	+	+	+	+	+	+	0	0
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	+	+	+	+	0	0
20	+	+	+	+	+	+	0	0
30	+	+	+	+	+	+	0	0
40	+	+	+	+	+	+	0	0
50	+	+	+	+	+	+	0	0
60	+	+	+	+	+	+	0	0



b) Lysol.

Dauer der Einwirkung	0·01 proz. Lysollösung		0·05 proz. Lysollösung		0·1 proz. Lysollösung		0·5 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	0	0
$2^1/_2$	+	+	+	+	+	+	0	0
4	+	+	+	+	+	+	0	0
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	+	+	+	+	0	0
20	+	+	+	+	+	+	0	0
30	+	+	+	+	+	+	0	0
40	+	+	+	+	+	+	0	0
50	+	+	+	+	+	+	0	0
60	+	+	+	+	+	+	0	0

Tabelle 2.

Testmaterial: Staphylokokken an Seidenfäden.

a) Phenolut.

Dauer der Einwirkung	0·1 proz. Phenolutlösung		0·3 proz. Phenolutlösung		0·5 proz. Phenolutlösung		1 proz. Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	0	0
2	+	+	+	+	+	+	0	0
4	+	+	+	+	+	+	0	0
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	+	+	0	0	0	0
20	+	+	+	+	0	0	0	0
30	+	+	+	+	0	0	0	0
40	+	+	+	+	0	0	0	0
50	+	+	+	+	0	0	0	0
60	+	+	+	+	0	0	0	0

b) Lysol.

Dauer der Einwirkung	0·1 proz. Lysollösung		0·3 proz. Lysollösung		0·5 proz. Lysollösung		1 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+	+	0	0
40	+	+	+	+	+	+	0	0
50	+	+	+	+	+	+	0	0
60	+	+	+	+	+	+	0	0

0 = kein Wachstum, + = Wachstum.

eine 0·5proz. Phenolutlösung schon nach 1 Minute die Staphylokokken (Aufschwemmung) abtötet. Dasselbe Ergebnis zeigten Versuche mit Lysol (frisch geöffnete Originalpackung der Firma Schülke & Mayr in Hamburg). In der Literatur ist angegeben, daß eine 0·3proz. Lysollösung Eiterkokken in Bouillon in 30 Minuten vernichtet. Weitere Versuche mit an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken (Tabelle 2) zeigten bei Anwendung einer 0·1 und 0·3proz. Phenolutlösung selbst nach 60 Minuten langer Einwirkung keine Abtötung der Staphylokokken. Eine 0·5proz. Phenolutlösung tötet dagegen nach 10 Minuten langer Einwirkung Staphylokokken mit Sicherheit ab. Ein in gleicher Weise mit Lysol angestellter Parallelversuch ergab in 0·5proz. Lösung keine Abtötung der an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken; erst eine 1proz. Lysollösung wirkte hier nach 30 Minuten langer Einwirkung auf die Staphylokokken (Seidenfäden) abtötend. Es zeigt sich, daß das Phenolut 24 im Versuch mit einer Staphylokokkenaufschwemmung dem Lysol mindestens gleichkommt, daß das Phenolut 24 dagegen im Versuch mit an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken dem Lysol sogar überlegen ist.

Wie verhält sich nun das Phenolut gegenüber widerstandsfähigen pathogenen Keimen, den Milzbrandsporen? Die Widerstandsfähigkeit der Milzbrandsporen ist eine sehr verschiedene. v. Esmarch wies als erster darauf hin, daß sich die verschiedenen Milzbrandstämme in bezug auf die Widerstandsfähigkeit der Sporen außerordentlich verschieden verhalten. Es spielen dabei, wie Otsuki zeigen konnte, die Herkunft der Sporen und das Medium, in dem sie enthalten sind, eine wichtige Rolle, und so erklären sich die in der Literatur enthaltenen, sich oft widersprechenden Angaben über die Abtötung der Milzbrandsporen. R. Koch fand in 5proz. Karbolsäure die Milzbrandsporen nach 2 Tagen abgetötet. Nach Guttmann waren sie nach 37 Tagen, nach Fraenkel noch nach 40 Tagen lebend. v. Esmarch konnte bei einigen Proben schon nach 4 Tagen Abtötung, bei anderen dagegen noch nach 40 Tagen Entwicklungsfähigkeit feststellen. Weiter wurde durch die Arbeiten von Krönig und Paul und von Geppert die schwankende Widerstandsfähigkeit der Milzbrandsporen in ein und demselben Sporenmaterial hervorgehoben. Letzterer konnte noch die Beobachtung machen, daß Milzbrandemulsionen sich „in der Regel gegenüber Desinfizientien weit resistenter verhalten als an Seidenfäden angetrocknete Sporen".

Es seien hier kurz einige Daten über die Abtötung von Milzbrandsporen mit den verschiedensten chemischen Mitteln mitgeteilt.

Es werden Milzbrandsporen abgetötet

in 1proz. Karbollösung nach 3 Tagen (Scheurlen),



in 5proz. Lysollösung nach 7 Tagen (Foth),
in 0·2proz. Chlorwasser nach 15 Tagen (Geppert).

Durch Erwärmung des Mittels wird die Desinfektionskraft erhöht und infolgedessen auch die Abtötung der Keime beschleunigt. So vernichtet
eine 5proz. Karbolsäurelösung Milzbrandsporen bei 55° in 2 Stunden,
eine 5proz. Karbolsäurelösung Milzbrandsporen bei 75° nach 3 Min.
eine 10proz. Lysollösung Milzbrandsporen bei 55° nach 5 Minuten.

Nicht abgetötet werden Milzbrandsporen durch 60proz. Kreolinlösung (Sirena und Alessi), reines Kreolin (nicht in 35 Tagen) Hünermann.

Da die Milzbrandsporen trotz der voneinander abweichenden Angaben über die Abtötung derselben von einigen Autoren bei Resistenzprüfungen als das Testobjekt par excellence betrachtet werden, habe ich sie auch, und zwar als Aufschwemmung, zur Prüfung des Phenoluts mit herangezogen.

Tabelle 3.
Testmaterial: Milzbrandsporen.
a) Bei Zimmertemperatur.

Dauer der Einwirkung	5proz. Phenolutlösung		8proz. Phenolutlösung		10proz. Phenolutlösung		15proz. Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	+	+	+
30	+	+	+	+	+	+	+	+
40	+	+	+	+	+	+	+	+
50	+	+	+	+	+	+	+	+
60	+	+	+	+	+	+	+	+

b) Einwirkung bei 55° im Wasserbade.

			Kontrollen.		
Dauer der Einwirkung	15proz. Phenolutlösung		Dauer der Einwirkung	Ohne Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Minuten	Agar	Bouillon
5	+	+	5	+	+
10	+	+	10	+	+
20	0	0	20	+	+
30	0	0	30	+	+
40	0	0	40	+	+
50	0	0	50	+	+
60	0	0	60	+	+

0 = kein Wachstum, + = Wachstum.



Die Prüfung geschah einmal bei Zimmertemperatur und ferner bei Einwirkung einer Temperatur von 55° im Wasserbade. Diese Versuche sind in der Tabelle 3 zusammengestellt.

Eine 5, 8, 10 und 15proz. Phenolutlösung tötet Milzbrandsporen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur selbst nach 60 Minuten langer Einwirkung nicht ab (Tabelle 3). Dagegen konnte ich mit einer 15proz. Phenolutlösung, die im Wasserbade bei 55° gehalten wurde, nach 20 Minuten langer Einwirkung eine vollkommene Abtötung der Milzbrandsporen erzielen. Die gleichzeitig ins Wasserbad bei 55° eingestellten Kontrollen ohne Phenolutlösung zeigten gutes Wachstum von Milzbrandbazillen. Somit kommt das Phenolut als brauchbares Desinfektionsmittel gegen Milzbrandsporen praktisch nicht in Betracht.

Aus den hier mitgeteilten Versuchen, die sich alle auf das erste Präparat Phenolut 24 beziehen, läßt sich der Schluß ziehen, daß das Phenolut 24 dem Lysol an Desinfektionskraft zum mindesten gleichkommt.

II. Versuche mit Phenolut A.

Ich komme jetzt zu dem zweiten Präparat, Phenolut A, das als verbessertes endgültiges Phenolut mit 40 Proz. Rohkresol übersandt wurde. Hier wurden die Versuche außer auf Staphylokokken in Aufschwemmung und an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken noch ausgedehnt auf Reinkulturen von Typhus-, Paratyphus B-, Ruhr- und Colibazillen, auf an Leinenläppchen haftenden Reinkulturen von den genannten Bazillen und auf Leinenläppchen, die mit Typhus, Paratyphus, Urin bzw. Fäzes benetzt waren. Zum Vergleich dienten Versuche mit Lysol. Die Technik war bei den Versuchen mit Aufschwemmung von Staphylokokken, Typhus-, Paratyphus B-, Coli- und Ruhrbazillen die oben beschriebene.

Tabelle 4.

Testmaterial: Staphylokokkenaufschwemmung.

Dauer der Einwirkung	0·5proz. Phenolutlösung		1proz. Phenolutlösung		2proz. Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	0	0
5	+	+	+	+	0	0
10	+	+	0	0	0	0
20	+	+	0	0	0	0
30	+	+	0	0	0	0

0 = Kein Wachstum. + = Wachstum.



Aus der Tabelle 4, welche die Resultate über die Wirkung von Phenolut A auf Staphylokokkenaufschwemmung enthält, ist zu entnehmen, daß eine 0·5proz. Lösung selbst nach 30 Minuten langer Einwirkung Staphylokokken nicht abtötet. Eine 1proz. Lösung dagegen vernichtet sie nach 10 Minuten langer Einwirkung, eine 2proz. Lösung tötet sie schon nach 1 Minute vollkommen ab.

Tabelle 5.

Testmaterial: Staphylokokken an Seidenfäden.

a) Phenolut.

Dauer der Einwirkung	1proz. Phenolutlösung		2proz. Phenolutlösung		3proz. Phenolutlösung		4proz. Phenolutlösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+	+	0	0
20	+	+	+	+	+	+	0	0
30	+	+	0	0	0	0	0	0
40	+	+	0	0	0	0	0	0

b) Lysol.

Dauer der Einwirkung	1proz. Lysollösung		2proz. Lysollösung		3proz. Lysollösung		4proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
1	+	+	+	+	+	+	0	0
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	+	+	0	0	0	0
20	+	+	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0

Auf an Seidenfäden angetrocknete Staphylokokken (siehe Tabelle 5) wirkt eine 1proz. Lösung des neuen Präparates selbst nach 40 Minuten langer Einwirkung nicht abtötend, eine 2proz. und eine 3proz. Phenolutlösung vernichtet erst nach 30 Minuten langer Einwirkung Staphylokokken an Seidenfäden. Eine 4proz. Lösung dagegen tötet nach 10 Minuten die an Seidenfäden angetrockneten Staphylokokken ab.

Die Vergleichsversuche mit Lysol lassen nur ganz geringe Unterschiede erkennen.

Das Phenolut A steht zwar in seiner Desinfektionskraft hinter dem ersten Präparat Phenolut 24 zurück; aber trotzdem ist es neben dem Lysol als gleichwertiger Ersatz zu empfehlen.



Vergleiche ich meine mit dem letzten Präparat gewonnenen Resultate mit den von Fiedler in seiner Inaugural-Dissertation zusammengestellten Ergebnissen, so besteht eine vollkommene Übereinstimmung in der Desinfektionswirkung des Phenoluts gegenüber Staphylokokkenreinkulturen.

In der folgenden Tabelle sind die Versuche zusammengestellt, welche die Einwirkung des Phenoluts und des Lysols in 1proz. Lösung auf Reinkulturen von Typhus-, Paratyphus B-, Colibazillen, Ruhrbazillen und zwar Typus Shiga-Kruse und Typus Y demonstrieren sollen.

Tabelle 6.

Wirkung der Desinfektionsmittel auf verschiedene Reinkulturen.

a) Phenolut in 1proz. Lösung.

Dauer der Einwirkung	Typhus-bazillen		Paratyphus B-Bazillen		Coli-bazillen		Ruhrbazillen			
							Shiga-Kruse		Y	
Minuten	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.
1	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

b) Lysol in 1proz. Lösung.

Dauer der Einwirkung	Typhus-bazillen		Paratyphus B-Bazillen		Coli-bazillen		Ruhrbazillen			
							Shiga-Kruse		Y	
Minuten	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.	Agar	Bouill.
1	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Es ergibt sich aus der Tabelle 6, daß das Lysol in 1proz. Lösung schon in einer Minute sämtliche eingebrachten Keime, mit Ausnahme der Colibazillen, vernichtet. In dem ganzen Versuche wurden in der oben angegebenen Weise Agarplatten gegossen, und Bouillonröhrchen angelegt. Nach 24 bzw. 48 Stunden wurden aus sämtlichen Bouillonröhrchen wieder Agarplatten ausgestrichen.

Eine 1proz. Phenolutlösung verhielt sich dagegen folgendermaßen: Sicher abgetötet wurden nach 1 Minute Colibazillen, Ruhrbazillen vom Typus Shiga-Kruse und Y. Typhusbazillen dagegen nach 5 Minuten,



Paratyphusbazillen mit Sicherheit erst nach 10 Minuten langer Einwirkung der 1proz. Phenulotlösung. Wenn man bedenkt, daß in der Praxis eine Einwirkungsdauer des Desinfektionsmittels von 1 Minute nicht in Betracht kommt, so läßt sich aus diesen Versuchsreihen der Schluß ziehen, daß das 1proz. Phenolut A in seiner Wirkung auf die Reinkulturaufschwemmungen von Typhus-, Coli- und Ruhrbazillen schon in 1 bzw. 5 Minuten, auf Paratyphus B-Bazillen in 10 Minuten abtötend wirkt und dem Lysol nur wenig nachsteht. Somit ist das Phenolut, wie es auch schon von Fiedler in seiner Arbeit hervorgehoben worden ist, der das neue Präparat mit den gegenwärtig gebräuchlichen Desinfektionsmitteln Karbolsäure, Lysol, Sagrotan, Kresolseife im Desinfektionsversuch verglichen hat, diesen Desinfektionsmitteln, und zwar „im besonderen den Kresolpräparaten an bakterizider und sporizider Wirksamkeit gleichwertig".

Es erübrigt sich noch, die Frage zu beantworten, wie sich das Phenolut in seiner Tiefenwirkung verschiedenen Bakterien gegenüber verhält, die an und in Leinenläppchen haften.

Es wurden zu diesem Zwecke sterile, 1 qcm große Leinenläppchen in eine Typhus- und Colibazillen-Reinkulturaufschwemmung getaucht. Nach 10 Minuten wurden die Läppchen in die einzelnen Desinfektionslösungen, die einen verschiedenen Gehalt des Desinfektionsmittels enthielten, gebracht und nach verschiedener Einwirkungsdauer aus denselben herausgenommen. Nach Ausquetschen der Desinfektionsflüssigkeit aus den Läppchen mit sterilen Pinzetten auf einer sterilen Schale wurden mit dem Läppchen Agarplatten ausgestrichen, und zu gleicher Zeit dieses und ein zweites Läppchen in Bouillon gebracht.

Aus den Tabellen 7 und 8 geht hervor, daß Colibazillen an Leinenläppchen nach 20 Minuten, Typhusbazillen nach einer 10 Minuten langen Einwirkungsdauer einer 1proz. Lösung von Phenolut A mit Sicherheit abgetötet werden. Eine 2proz. Phenolutlösung bewirkt schon nach 5 Minuten sichere Abtötung von Typhus- und Colibazillen an Leinenläppchen.

Tabelle 7.
Versuch mit Typhusbazillen (Reinkultur) an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1proz. Phenolutlösung		2proz. Phenolutlösung		1proz. Lysollösung		2proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	0	0	+	+	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0



Tabelle 8.

Versuch mit Colibazillen (Reinkultur) an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1proz. Phenolutlösung		2proz. Phenolutlösung		1proz. Lysollösung		2proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	0	0	+	+	+	+
10	+	+	0	0	+	+	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0

Kontrollen in Ordnung. 0 = Kein Wachstum. + Wachstum.

Im Vergleichsversuch mit einer 1proz. Lysollösung zeigt sich ebenfalls noch nach 5 Minuten Wachstum von Typhusbazillen; mit einer 2proz. Lysollösung dagegen vollkommene Sterilität. Es besteht also hier kein Unterschied gegenüber der 1proz. Phenolutlösung.

Eine 1proz. Lysollösung tötet Colibazillen an Leinenläppchen ebenfalls erst nach 20 Minuten langer Einwirkung ab, während eine 2proz. Lysollösung, im Gegensatz zu einer 2proz. Phenolutlösung, nach 5 Minuten langer Einwirkung Colibazillen nicht vernichtet.

Vergleicht man die letzten Tabellen (Nr. 6, 7 u. 8) miteinander, so wird es klar, daß die Desinfektionsmittel auf Reinkulturen der genannten Bakterien viel rascher und energischer abtötend wirken als auf die an und in Leinenläppchen sich befindenden Bakterien, daß wegen der Tiefenwirkung die Lösungen längere Zeit einwirken müssen, um sichere Abtötung der Keime zu gewährleisten.

Um nun den natürlichen Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, d. h. um festzustellen, ob sich das Phenolut für die Seuchenbekämpfung eignet, wurden Versuche mit Phenolut und zum Vergleich mit Lysol an künstlichem Typhusstuhl angestellt. Es wurde mit 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung ein breiiger Stuhl angerührt. Dazu brachte man 1 ccm Typhusaufschwemmung und zu diesem Gemisch mit steriler Pipette 10 ccm einer 4proz. und 2proz. Phenolut- bzw. Lysollösung, so daß in der Kotaufschwemmung das Desinfektionsmittel in 1 bzw. 2proz. Gehalt vorhanden war.

Nach verschiedener Einwirkungsdauer der Desinfektionslösung wurden wieder Agar- und Endoplatten und Bouillonröhrchen beimpft, und aus letzteren nach 24 und 2 × 24 Stunden Agarplatten, Endo- und Drigalskiplatten angelegt. Es ergab sich, daß sowohl mit einer 1proz. Lysol- und auch mit 1proz. Phenolutlösung schon nach 5 Minuten in der Kot-

aufschwemmung eine Abtötung der Typhusbazillen einwandfrei festgestellt werden konnte. Auf einigen Platten waren Keime gewachsen, die, mit der Agglutinationsreaktion geprüft, sich nicht als Typhusbazillen erwiesen. Auch hier ergab sich eine übereinstimmende Wirkung des Lysols und Phenoluts (Tabelle 9). Es muß demnach von einer sicheren Desinfektionswirkung des Phenoluts schon in 1proz. und 2proz. Lösung auf dünnbreiige Stühle gesprochen werden. Da aber nach Kaiser bei Typhus $^1/_5$ bis $^1/_3$ aller Stühle und bei Dysenterie zu Beginn der Erkrankung feste und geformte Stühle entleert werden, und auch Dauerausscheider noch lange Zeit Typhusbazillen im festen Kot ausscheiden, so wäre zu prüfen, ob das Phenolut auf konsistentere Fäkalien eine Tiefenwirkung ausübt.

Tabelle 9.

Versuch mit künstlichem dünnflüssigem Typhusstuhl.

Dauer der Einwirkung	1 proz. Phenolutlösung		2 proz. Phenolutlösung		1 proz. Lysollösung		2 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0

Ich verweise hier auf die ausführlichen Versuche von Fiedler, die sich im wesentlichen an die von Kaiser angegebene Methode mit nur geringfügigen Abweichungen anlehnen. Fiedler empfiehlt auf Grund seiner Versuchsergebnisse eine 10proz. Phenolutlösung zur Desinfektion von festem Stuhl, glaubt aber auch wie Kaiser, der eine 10proz. Kresolseifenlösung benutzte, die Einwirkungsdauer erheblich über die in den Desinfektionsvorschriften angegebene Zeit von 2 Stunden ausdehnen zu müssen. Er hält das Phenolut für ein vollwertiges Ersatzmittel der Kresolseifenlösungen.

Endlich wurden noch vergleichende Versuche zwischen Phenolut und Lysol in 1proz. und 2proz. Lösung mit künstlichem Typhus- bzw. Paratyphus B-Stuhl und -Urin an Leinenläppchen angestellt. Es wurden in 10 ccm Urin bzw. Fäzesaufschwemmung, der 1 ccm einer Typhus- bzw. Paratyphusaufschwemmung zugegeben war, Leinenläppchen 10 Minuten lang getränkt; dann wurden die Läppchen in die betreffende Desinfektionsflüssigkeit gelegt, nach verschiedener Einwirkungsdauer derselben Agar-



platten damit ausgestrichen, und zugleich stets ein Läppchen in Bouillon gebracht, aus der nach 1, 2, bzw. 3 × 24 Stunden wiederum Agarplatten und Endoplatten angelegt wurden. Diese Versuche sollen der natürlichen Infektion der Bettwäsche oder des Hemdes mit Urin oder Fäzes Typhus- oder Paratyphuskranker möglichst nahe kommen. (Siehe Tabellen 10, 11, 12, 13.)

Tabelle 10.

Versuch mit künstlichem Typhusstuhl an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1 proz. Phenolutlösung		2 proz. Phenolutlösung		1 proz. Lysollösung		2 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 11.

Versuch mit künstlichem Paratyphusstuhl an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1 proz. Phenolutlösung		2 proz. Phenolutlösung		1 proz. Lysollösung		2 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 12.

Versuch mit künstlichem Typhusurin an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1 proz. Phenolutlösung		2 proz. Phenolutlösung		1 proz. Lysollösung		2 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 13.

Versuch mit künstlichem Paratyphusurin an Leinenläppchen.

Dauer der Einwirkung	1 proz. Phenolutlösung		2 proz. Phenolutlösung		1 proz. Lysollösung		2 proz. Lysollösung	
Minuten	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon	Agar	Bouillon
5	+	+	+	+	+	+	0	0
10	+	+	0	0	+	+	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0

Es wurden mit Phenolut abgetötet:

Typhusbazillen im Urin an Leinenläppchen durch eine 1proz. Lösung in 10 Minuten.

Paratyphus B-Bazillen im Urin an Leinenläppchen durch eine 1proz. Lösung in 20 Minuten.

Typhusbazillen im Stuhl an Leinenläppchen durch eine 1proz. Lösung in 10 Minuten.

Paratyphus B-Bazillen im Stuhl an Leinenläppchen durch eine 1proz. Lösung in 20 Minuten.

Eine 2proz. Lösung wirkt bei Typhusbazillen schon nach 5 Minuten, bei Paratyphus B-Bazillen erst nach 10 Minuten abtötend.

Wie verhält sich nun eine 1 und 2proz. Lysollösung?

Typhusbazillen im Urin an Leinenläppchen werden durch eine 1 proz. Lysollösung in 5 Minuten,

Paratyphus B-Bazillen im Urin an Leinenläppchen werden durch eine 1proz. Lysollösung in 20 Minuten,

Typhusbazillen im Stuhl an Leinenläppchen werden durch eine 1proz. Lysollösung in 5 Minuten,

Paratyphus B-Bazillen im Stuhl an Leinenläppchen werden durch eine 1proz. Lysollösung in 10 Minuten abgetötet.

Eine 2proz. Lysollösung erweist sich hier von stärkerer Desinfektionskraft als eine 2proz. Phenolutlösung.

Durch diese Untersuchungen ist festgestellt worden, daß das Phenolut ein brauchbares Mittel für die Desinfektion von Wäschestücken darstellt, die mit Typhus- oder Paratyphusbazillen infiziert oder mit typhus- bzw. paratyphushaltigen Exkrementen beschmutzt sind. Es würde sich für die Praxis eine 2proz. Lösung des Phenoluts mit 2stündiger Einwirkungsdauer als ausreichend erweisen.

Angereiht sind noch einige Versuche mit diesem Phenolutpräparat gegenüber Milzbrandsporen.

a) Bei Zimmertemperatur.

Nach 24stündiger Einwirkung einer 10proz. und 15proz. Phenolutlösung zeigte sich noch Wachstum von Milzbrandbazillen, ebenso bei einer 10proz. und 15proz. Lysollösung. Erst nach 4tägiger Einwirkung der genannten Lösungen waren die Milzbrandsporen vernichtet. Somit erwies sich das Phenolut gegenüber Milzbrandsporen als ein nicht brauchbares Desinfektionsmittel.

b) Bei einer Temperatur von 56° im Wasserbade.

Hier zeigte sich, daß 10proz. und 15proz. Phenolutlösung A schon nach 10 Minuten Milzbrandsporen abzutöten vermag. Die Wirkung des Phenoluts wird demnach durch erhöhte Temperatur gesteigert.

Außer den Feststellungen über die bakterizide Wirkung wurden noch Versuche über den entwicklungshemmenden Wert des Phenoluts angestellt, der lediglich von der Intensität der schädigenden Wirkung abhängt, während der bakterizide gleichzeitig eine Funktion der Einwirkungszeit darstellt.

Die Bestimmung des entwicklungshemmenden Wertes ist verhältnismäßig einfach. Sie erfolgt in der Weise, daß eine Anzahl Proben des gleichen Nährbodens mit den zu prüfenden Mikroben besät und dem betreffenden zu prüfenden schädigenden Agens in quantitativ genau abgestuften verschiedenen Intensitätsgraden ausgesetzt werden. Der gesuchte Wert liegt da, wo durch das chemische Mittel eben noch völlige Entwicklungshemmung bewirkt ist.

Es wurden mit Bouillon Verdünnungen hergestellt, in denen die Desinfektionsmittel (Phenolut A und Lysol) in einem Verhältnis von $^1/_{50}$ bis $^1/_{1000000}$, wie in den Tabellen angegeben, enthalten waren. Dieses Bouillondesinfektionsmittelgemisch (10 ccm) wurde mit 0·3 ccm einer 24stündigen Agarkulturaufschwemmung der verschiedenen Bakterien beimpft und 24 bis 48 Stunden im Brutschrank bei 37° C gehalten. Nach dieser Zeit wurden aus sämtlichen Gemischen Agarplatten ausgestrichen. Geprüft wurde die Entwicklungshemmung an Coli-Typhusbazillen und an Bac. pyocyaneus.

Das Phenolut wirkt entwicklungshemmend auf Coli- und Typhusbazillen bis zur Verdünnung $^1/_{200} = ^1/_2$proz. Lösung, auf Bac. pyocyaneus bis $^1/_{400} = 0·25$proz. Lösung des Desinfektionsmittels.



Tabelle 14.

Versuch zur Feststellung der entwicklungshemmenden Eigenschaften.

Verdünnungen	a) Lysol			b) Phenolut		
	Bacillus coli	Bacillus pyocyan.	Typhusbazillen	Bacillus coli	Bacillus pyocyan.	Typhusbazillen
$^1/_{50}$	0	0	0	0	0	0
$^1/_{100}$	0	0	0	0	0	0
$^1/_{200}$	0	0	0	0	0	0
$^1/_{300}$	0	0	0	+	0	+
$^1/_{400}$	+	0	0	+	0	+
$^1/_{500}$	+	0	+	+	+	+
$^1/_{1000}$	+	+	+	+	+	+
$^1/_{10000}$	+	+	+	+	+	+
$^1/_{100000}$	+	+	+	+	+	+

0 = Kein Wachstum.
\+ = Wachstum.

Zusammenfassung.

1. Das Phenolut, eine kolloidale Kresollösung mit einem Gehalt von 40 Proz. Rohkresol, hergestellt von der Firma Elkan Erben in Charlottenburg, zeigt sich im Desinfektionsversuche als brauchbares Desinfektionsmittel. Es kann als ein Vorzug des neuen Präparates bezeichnet werden, daß es um 10 Proz. weniger von dem giftigen Kresol bestandteil enthält als das Kresol und der Liquor cresoli saponatus. Es gibt bis zu 4 Proz. mit Wasser klare Lösungen.

2. Es wirkt auf Reinkulturen von Typhusbazillen und Ruhrbazillen in 10 Minuten sicher abtötend.

3. Für die Desinfektion von Wäsche, die mit Krankheitserregern (Typhus-, Paratyphus B- und Ruhrbazillen) beschmutzt ist, empfehle ich eine 2 proz. Lösung bei einer Einwirkungsdauer von mindestens 2 Stunden.

4. Für die Desinfektion dünnflüssiger Stühle käme ebenfalls eine wenigstens 2 stündige Einwirkung einer 2 proz. Phenolutlösung in Frage.

Für die Desinfektion geformter Stühle bei infektiösen Krankheiten würde dagegen eine 10 proz. Phenolutlösung notwendig werden; auch müßte die Einwirkungsdauer über 2 Stunden hinaus verlängert werden.

5. Für sporenhaltiges Material (geprüft wurden Milzbrandsporen) eignet es sich ebensowenig wie das Lysol.

Ich kann auf Grund meiner Versuche das Phenolut als einen vollwertigen Ersatz des Lysols für praktische Zwecke durchaus empfehlen.

Literaturverzeichnis.

1. Sarason, *Pharmazeutische Zeitung.* 1916. Nr. 100.
2. Fiedler, *Inaugural-Dissertation.* Leipzig 1917.
3. Derselbe, *Deutsch. med. Wochenschr.* 1897. Nr. 11.

[Aus dem Hygienischen Institut der Universität Halle.]
(Stellvertr. Direktor: Privatdozent Dr. W. Schürmann.)

Bakteriologische Untersuchungen über eine neue Methode der Händedesinfektion mit Ausschaltung von Seifenwaschung nach Gocht.

Von

Karl Stahlschmidt.

Vor einiger Zeit erschien in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift eine kurze Mitteilung von Gocht über Händedesinfektion ohne Seife. Dieses neue Desinfektionsverfahren lehnt sich an die Ahlfeldsche Heißwasser-Alkohol-Methode an, unterscheidet sich jedoch darin von letzterer, daß statt der Seife feines Alabastergipspulver angewendet wird. Der Vorgang bei dieser Art der Händedesinfektion ist der, daß nach Anfeuchtung beider Hände Handrücken und Handflächen in das Gipspulver getaucht und dann gegenseitig gewaschen werden, genau so, als ob man eine Seifenwaschung vornähme; wird eine Bürste benutzt, so wird auch sie angefeuchtet in den Gips getaucht und mit dem daran hängenbleibenden Pulverbrei Hände und Unterarme gebürstet. Die ganze Prozedur wird unter einem dünnen Strahle warmen Wassers vorgenommen. Nach 10 Minuten langem Waschen werden die Gipsreste abgespült. Nach dieser mechanischen Reinigung werden Hände und Unterarme einige Minuten lang mit 70proz. Alkohol und einem sterilen Tupfer abgerieben. Das ist in kurzem die von Gocht empfohlene Desinfektionsmethode.

Gocht legt noch bei aseptischen Operationen sterilisierte Zwirnhandschuhe an, während die Assistenten und die Operationsschwester, die auf dieselbe Art und Weise wie der Operateur ihre Hände desinfizieren, ohne Handschuhe arbeiten.

Am Schlusse der Mitteilung wird von Gocht darauf hingewiesen, daß sich seine Methode bei allen vorgenommenen Operationen glänzend bewährt



hat, und bisher nur gute aseptische Wundheilungen zu verzeichnen gewesen sind. Ein in Kriegszeiten nicht zu unterschätzender Vorzug dieser Methode der Händedesinfektion ist der, daß dieselbe die Seife erspart, daß wir in dem Gipspulver ein Reinigungsmittel haben, das die Haut nicht angreift, das außerdem überaus billig und stets leicht zu beschaffen ist.

Vor Besprechung der bakteriologischen Versuche und Untersuchungen über die Gochtsche Händedesinfektion wären noch einige Punkte von grundlegender Bedeutung zu erörtern. Vor allem muß hervorgehoben werden, daß es sich bei dieser neuen Methode nur um eine rein chirurgische Händedesinfektion handelt, nicht aber auch um eine hygienische, denn mit der Gipswaschung allein — soviel will ich gleich vorausnehmen — wird eine Keimabtötung nicht erzielt, und so würde denn besonders beim Gebrauche einer Bürste eine bedeutende Verstreuung und Weiterverbreitung der an die Hände gelangten Krankheitskeime stattfinden, und neue Infektionsquellen würden geschaffen werden, ein Faktor, auf den bei der hygienischen Desinfektion besonderes Gewicht gelegt werden muß. Aus diesem Gesichtspunkte heraus fordert auch Flügge als erste Waschung nach einer Händeinfektion eine solche mit einer keimvernichtenden Flüssigkeit, woran dann eine mechanische Reinigung angeschlossen werden kann. Dieses Postulat wird durch die Gips-Alkohol-Waschmethode nicht erfüllt.

Entsprechen die Untersuchungen im bakteriologischen Laboratorium den oben erwähnten ausgezeichneten Resultaten der Praxis? Um diese Frage richtig beantworten zu können, zog ich die bakteriologischen Untersuchungsbefunde der von der überwiegenden Mehrzahl der Operateure geübten Händedesinfektionsverfahren zum Vergleiche heran. Dabei ging ich sicher in der Annahme nicht fehl, daß die etwas modifizierte Heißwasser-Alkohol-Methode Ahlfelds, von Herff einst stark befürwortet, die am weitesten verbreitete und bevorzugte dieser Art ist. Bekanntlich besteht sie darin, daß die Hände bei Gebrauch eines Nagelreinigers mit einer Bürste gründlich ungefähr 10 Minuten lang unter fließendem heißen Wasser abgeseift und darauf 5 Minuten mit Alkohol unter Benutzung einer sterilisierten Bürste oder eines Tupfers gründlich abgerieben werden.

In der diesbezüglichen Literatur fand ich die einander z. T. widersprechendsten bakteriologischen Resultate, wofür in erster Linie das Moment als das ursächliche anzusprechen ist, daß sich fast jeder, der das Ahlfeldsche Desinfektionsverfahren auf seine Brauchbarkeit hin bakteriologisch untersucht hat, einer eigenen von der der anderen abweichenden Versuchsmethode und Anordnung bedient hat. Der Grund hierfür ist der, daß alle bestrebt waren, die Art und Weise der Keimentnahme von der Hand als



den wesentlichsten Gesichtspunkt bei einer derartigen Untersuchung so zu gestalten, daß möglichst viel Keime von der auf ihren Bakteriengehalt zu prüfenden Handoberfläche in die Nährflüssigkeit oder den Nährboden übergingen, und so möglichst genaue Befunde erhoben werden konnten. Während Ahlfeld selbst mit einem sterilen Stäbchen den Unternagelraum und das Nagelbett eines einzigen Finger auskratzte und dann das Stäbchen in Nährbouillon warf, führte Fürbringer dieselbe Manipulation an allen fünf Fingern aus und benutzte außerdem flüssig gemachte Gelatine, so daß er nachher unter Umständen nicht nur das Vorhandensein, sondern auch die Zahl der Keime bestimmen konnte. Andere Untersucher drückten ihre Hände in erstarrten Agar oder Gelatine. Auch die weitere Behandlung dieser beimpften Nährsubstrate war nicht einheitlich, z. T. wurden sie bei Zimmertemperatur aufbewahrt, z. T. im Brutschrank. Alle diese Differenzen in der Abimpfungstechnik usw. machten es mir wegen ihrer verschiedenen Untersuchungsbefunde unmöglich, die letzteren zum Vergleiche verwerten zu können. Bevor ich über den Ausfall meiner Untersuchungen berichte, möchte ich die meinen Versuchen zugrunde liegende Abimpfungstechnik kurz schildern.

Filtrierter Agar und zwar 40 bis 50 ccm in Erlenmeyerkölbchen wurden im Wasserbade flüssig gemacht, dann auf 45° abgekühlt. Sollte eine Abimpfung der Hände vorgenommen werden, so wurde von dem Laboratoriumsdiener aus einem gebrauchfertigen Kölbchen, dessen Rand in der Bunsenflamme abgeglüht worden war, der flüssige Agar langsam in dünnem Strahle über den Handrücken und in die hohle Hand gegossen und dabei mit der betreffenden Hand Waschbewegungen gemacht, wobei besonders der Daumen kräftig die Nagelfalze der übrigen vier Finger abrieb und die Fingerbeeren von den Nagelenden abzog, so daß der Agar ausgiebig durch die subungualen Räume hindurchfließen konnte. Der von der Hand und durch die Fingerzwischenräume abfließende Agar wurde in sterilen Petrischalen aufgefangen. Bei nötiger Übung und richtiger Konsistenz des Agars blieb stets nur ein ganz dünner Überzug von demselben an der Hand zurück, der auf weiter unten zu besprechende Art und Weise je nach der Art des Versuches wieder entfernt wurde. Für jede Hand wurde der Inhalt eines halben Kölbchens (etwa 25 ccm) gebraucht. Ich glaube, daß bei dieser Art des Abspülens der Hände in allen ihren Teilen mit flüssigem Agar eine ganz besonders ausgiebige Übertragung der Hautkeime auf den Nährboden erreicht wurde. Probeuntersuchungen ergaben, daß die ausgekratzten Unternagelräume und Nagelfalze im Vergleich zu der auf diese Art und Weise gewonnenen Keimmengen nur ganz minimale Keimzahlen lieferten. Die beimpften Nährböden kamen in den Brutschrank von 37°.



Die Resultate, die sich bei den Desinfektionsversuchen ergaben, habe ich in Tabellen zusammengestellt. Bei Angaben der Anzahl der Kolonien bedeutet der Ausdruck „unzählige" mehr als 20000, mehr als 10000 soll besagen, daß zwar eine genaue Zählung, wie es ja bei den kleinen Petrischalen trotz Vergrößerung selbstverständlich ist, nicht möglich war, daß aber mit großer Sicherheit die Schätzung höchstens 20000 Kolonien ergab.

Bei jeder Versuchsperson sind die Ergebnisse jeder Hand gesondert angegeben. Wenn ich mir auch bewußt bin, daß natürlich bei dem ganzen Desinfektionsvorgang eine Keimübertragung von der einen Hand auf die andere leicht stattfinden konnte, so glaube ich doch berechtigt zu sein, jedesmal zwei gesonderte Versuche annehmen zu dürfen. Denn erstens ist die Anzahl der übertragenen Keime sicher nur sehr gering und spielt daher bei den sonstigen hohen Zahlenwerten nur eine ganz untergeordnete Rolle, und zweitens wurde nach der Alkoholwaschung — aber auch schon nach Möglichkeit während derselben — streng darauf geachtet, daß eine gegenseitige Berührung beider Hände nicht erfolgte.

Die Händedesinfektion nach der modifizierten Ahlfeldschen Methode gestaltete sich dementsprechend folgendermaßen:

Vor der Waschung wurden bei jeder Versuchsperson beide Hände — jede für sich — abgeimpft, um ein annäherndes Bild von ihrem oberflächlichen Keimgehalt zu gewinnen. Dann erfolgte die 10 Minuten lange Waschung unter fließendem Wasser, dessen Temperatur 35 bis 40° betrug, mit Seife und Bürste. Während der Waschung wurden die Unternagelräume mit einem Nagelreiniger ausgekratzt. Hieran schloß sich eine zweite Abimpfung, ohne daß die Hände abgetrocknet worden waren. Die den Fingern anhaftenden Spuren von Agar wurden mit Leitungswasser kurz abgespült, und nun wurden die Hände mit Alkohol mittels eines sterilen Tupfers 5 Minuten lang intensiv abgerieben. Nach Abtrocknen der Hände mit einem sterilen Mulläppchen wurde schließlich ihr nunmehriger Keimgehalt durch Plattengießen festgestellt. Bei dieser Desinfektion benutzte ich gewöhnliche Kernstückseife anstelle der sonst üblichen Schmierseife. Bürsten und Nagelreiniger waren durch Auskochen steril gemacht worden und befanden sich nicht, wie es z. T. üblich ist, in irgendeiner Desinfektionsflüssigkeit, um nicht durch die gleichzeitige Anwesenheit auch noch so geringer Mengen einer derartigen Lösung die alleinige Wirkungsweise des zu untersuchenden Desinfizienz zu verändern.

Betreffs des zu verwendenden Alkohols entschied ich mich, da im allgemeinen sowohl 60prozentiger als auch absoluter Alkohol und die dazwischenliegenden Konzentrationswerte bei der Händedesinfektion in Anwendung kommen, für einen mittelwertigen und zwar 70prozentigen Alkohol. Hierbei

möchte ich von vornherein bemerken, daß alle Prozentzahlen für Alkohol von mir nach Volumprozent und nicht Gewichtprozent gerechnet werden. Im übrigen soll auf die Desinfektionskraft der verschiedenen Alkoholkonzentrationen weiter unten näher eingegangen werden.

Die nun folgende Tabelle 1 enthält die bakteriologischen Ergebnisse der Händedesinfektion durch Abseifung (Kernseife) und nachfolgende Alkoholspülung.

Tabelle 1.

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand vor der Desinfektion	Seifenwaschung			70% Alkoholwaschung			Keimabnahme in Prozenten	Wachstumsdauer aller Kolonien, Std.
				Dauer, Min.	Bürste und Nagelreiniger	Gewachsene Kolonien	Dauer, Min.	Tupfer	Gewachsene Kolonien		
1	12. X. 16.	Schw. A.	unzählige r	10	B.N.	unzählige	5	T.	2460	87·7	48
2	12. X. 16.	Schw. P.	unzählige l	10	B.N.	unzählige	5	T.	4200	79·0	48
3	12. X. 16.	Schw. P.	,, r	10	B.N.	2910	5	T.	5100	74·5	48
4	12. X. 16.	Schw. P.	,, l	10	B.N.	1600	5	T.	142	99·29	48
5	12. X. 16.	Schw. I.	,, r	10	B.N.	unzählige	5	T.	32	99·84	48
6	12. X. 16.	Schw. I.	,, l	10	B.N.	unzählige	5	T.	70	99·65	48
7	12. X. 16.	Schw. L.	,, r	10	B.N.	mehr als 10000	5	T.	23	99·88	48
8	12. X. 16.	Schw. L.	,, l	10	B.N.	4320	5	T.	138	99·31	48
9	12. X. 16.	Schw. K.	,, r	10	B.N.	3680	5	T.	125	99·37	48
10	12. X. 16.	Schw. K.	,, l	10	B.N.	1240	5	T.	100	99·5	48

r = rechte Hand
l = linke Hand.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Anzahl der Kolonien, die von den Händen vor der Desinfektion, den sogenannten Tageshänden, gewonnen waren, durchweg mehr als 20000 betrug. Diese hohe Zahl überimpfter Keime beweist im übrigen die recht intensive Art und Weise der angewandten Abimpfungsmethode. Während die zweite Hauptreihe zeigt, daß nach der Seifenwaschung eine z. T. nur sehr geringe Keimabnahme, z. T. überhaupt keine zählbare Differenz in der Keimzahl auftrat, so ist aus der letzten Zahlenreihe, die die Ergebnisse der Alkoholwaschung und der beendeten Desinfektion enthält, doch größtenteils eine ganz bedeutende Keimabnahme zu konstatieren. So war in Fall 4, 5, 6, 7 und 8 der Keimgehalt der vollständig desinfizierten Hand um durchschnittlich 99·6 Proz. gegen den der Tageshand zurückgegangen, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Zahl der von letzterer überimpften Keime nur mit 20000 in Rechnung gestellt ist, obgleich sie sicher in einzelnen Fällen bedeutend höhere Werte erreichte. Erwähnt sei noch, daß die Handoberfläche und ihre Bakterien-

flora mit der Agarplatte und den auf ihr gewachsenen Kolonien nicht identifiziert werden kann, sondern daß man nur annähernde Werte bekommt. Denn bei dieser wie noch in höherem Maße bei den anderen Abimpfungsmethoden bleiben auf der Hand selbstverständlich Keime zurück, ein Umstand, der zwar bei der absoluten Keimzahlbestimmung eine Fehlerquelle darstellt, der aber bei diesen Untersuchungen, bei denen mit vergleichenden Zahlenwerten gerechnet wird, nicht weiter ins Gewicht fällt.

Die Resultate von Fall 1 bis 3 sind als schlecht zu bezeichnen, da die Keimabnahme im Vergleich zur Tageshand z. T. erheblich unter 90 Proz. beträgt. Dies ist um so auffälliger in Fall 3, der sich auf die rechte Hand der gleichen Versuchsperson bezieht, die linkerseits (Fall 4) ein verhältnismäßig gutes Resultat erzielte. Offenbar ist hier die rechte Hand nicht mit der gleichen Intensität bearbeitet worden wie die linke, was in der Rechtshändigkeit und in der Natur des Desinfektionsaktes begründet sein kann. Völlig unklar bleiben jedoch Fall 1 und 2; hier kann nur ein größerer Fehler mitspielen. Diese beiden Fälle glaube ich bei der Beurteilung der Wirksamkeit der Ahlfeldschen Methode ausschließen zu können, da die gefundenen Endwerte um so vielfaches alle übrigen übertreffen, daß bei einem derartigen Unterschied sicherlich nicht die Desinfektionsmethode als vielmehr andere äußere Umstände verantwortlich gemacht werden können. Sieht man also von Fall 1 bis 3 mit ihren nicht in dem Desinfektionsmodus begründeten schlechten Resultaten ab, so muß man sagen, daß die allgemein geübte Händedesinfektion mit einer Keimabnahme von rund 99·6 Proz. recht Gutes leistet.

Wird nun dasselbe günstige Resultat mit der Gochtschen Desinfektionsmethode erreicht?

Die Gipswaschung, die die Seifenwaschung vertreten soll, besitzt ebenso wenig wie die letztere keimtötende Eigenschaften. Bei der Ahlfeldschen wie bei der Gochtschen Händedesinfektion ist das eigentlich Desinfizienz der Alkohol. Also liegt die Frage nahe, ob nicht eine der Alkoholwaschung vorhergehende gründliche Händereinigung überhaupt überflüssig ist. Und diese Frage ist auch aufgeworfen worden, und gerade in neuerer Zeit. Zahlreiche Autoren (v. Brunn, Heck u. a.) bejahen diese Frage nicht nur, sondern stellen sich sogar auf den Standpunkt, daß ein gründliches Abseifen oder sonst irgend ein mechanisches Bearbeiten der Hände vor der Alkoholdesinfektion aus dem Grunde zu verwerfen sei, weil dadurch die Keime, die in den Schlupfwinkel und Poren der Hand versteckt sitzen, mobilisiert und an die Oberfläche hervorgeholt würden. Im Gegenteil solle man diese tiefsitzenden Bakterien ruhig in ihren Verstecken lassen und sie vielmehr dort durch Alkohol und ähnliche Mittel fixieren. Dieser Ansicht



wäre zweifelsohne nicht zu widersprechen, wenn wir die Sicherheit hätten, daß die so in der Tiefe festgelegten Keime tatsächlich auch während des Verlaufes der ganzen Operation fixiert blieben. Ich kann mich dem Einwande jedoch nicht verschließen, daß bei länger dauernden operativen Eingriffen, besonders bei solchen der Peritonealhöhle, die Hände des Operateurs so durch Blut, Gewebsflüssigkeiten usw. aufgeweicht werden, daß die fixierende Wirkung des Alkohols aufgehoben werden muß, abgesehen davon, daß eine leicht eintretende Schweißsekretion die Bakterien aus der Tiefe herausbefördert. Dies gilt vor allem für Operieren ohne Handschuhe oder mit solchen aus Zwirn; aber auch die Gummihandschuhe bieten bei ihrer leichten Verletzlichkeit keine sichere Gewähr für völligen Abschluß der Hand gegen die Operationsstelle. Es pflegt die Hand unter der Gummibekleidung recht stark zu transpirieren, so daß bei einem Undichtwerden des Handschuhes die Infektionsgefahr nicht gerade gering zu veranschlagen ist. Von diesem Gesichtspunkte aus halte ich eine der Alkoholwaschung vorausgehende recht eingehende mechanische Reinigung der Hände für dringend geboten; denn je mehr Keime an die Oberfläche befördert und abgetötet werden, um so weniger bleiben in der Tiefe, die später unter Umständen gefährliche Infektionen der Wundstelle hervorrufen können. Auf die Versuche, die diese Ansicht beweisen sollen, wird weiter unten noch eingegangen werden. Den Einwand, daß der Alkohol weniger bakterizide als vielmehr hautgerbende adstringierende und keimfixierende Eigenschaften besitze, hat bereits Ahlfeld durch eingehende Versuche widerlegt, zu welchem Resultate auch Fürbringer gelangt ist. Auch meine soeben erwähnten Versuche beweisen die bakterientötende Eigenschaft des Alkohols. In einer intensiven mechanischen Händereinigung müssen wir also unbedingt einen wesentlichen Faktor der ganzen Desinfektion erblicken, aber nur eben einen Bestandteil, denn nach dem Vorangegangenen ist es klar, daß auf die rein mechanische Waschung noch eine solche mit einer bakteriziden Lösung zu folgen hat. Deswegen mußte auch eine Desinfektion ausschließlich mit der Marmorstaubseife Schleichs und der Sängerschen Handseife die schlechten Resultate zeitigen, zu denen Paul und Sarwey in ihren Experimentaluntersuchungen über Händedesinfektion gelangten. Also gründliche, mechanische Aufweichung und Auflockerung der Haut und eine sich daran anschließende Waschung mit einem keimtötenden Mittel, das sind die beiden Faktoren, die allein eine wirklich gründliche Händedesinfektion garantieren, und aus denen sich auch die Ahlfeldsche Desinfektion zusammensetzt. Auch bei der Gips-Alkohol-Methode Gochts wird diesen grundsätzlichen Forderungen Rechnung getragen. Hierbei muß darauf hingewiesen werden, daß das Gipspulver, so wie es der Tonne entnommen wird, steril



ist. Dies haben meine mehrfach wiederholten Versuche mit Agar-Nährböden und Traubenzucker-Hochagar ergeben.

Die Versuchsresultate dieser Desinfektionsmethode sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Zum Vergleich mit den Ergebnissen der Ahlfeldschen Methode können sie deshalb herangezogen werden, weil sie unter genau denselben Bedingungen gewonnen sind wie jene, nur daß statt der Seifenwaschung eine solche mit feinstem Alabastergipspulver vorgenommen wurde in der Art und Weise, wie es Gocht in seiner erwähnten Veröffentlichung beschreibt.

Tabelle 2.

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand vor der Desinfektion	Gipswaschung			70 % Alkoholwaschung			Keimabnahme in Prozenten	Wachstumsdauer aller Kolonien, Std.
				Dauer, Min.	Bürste und Nagelreiniger	Gewachsene Kolonien	Dauer, Min.	Tupfer	Gewachsene Kolonien		
1	12. X. 16.	Schw. H	unzählige r	10	B. N.	unzählige	5	T.	40	99·80	48
2	12. X. 16.	Schw. H	,, l	10	B. N.	3600	5	T.	23	99·88	48
3	18. XII. 16.	St.	,, r	10	B. N.	unzählige	5	T.	48	99·76	48
4	18. XII. 16.	St.	,, l	10	B. N.	unzählige	5	T.	33	99·83	48
5	16. I. 17.	St.	10000 r	10	B. N.	über 10000	5	T.	12	99·88	48
6	16. I. 17.	St.	6000 l	10	B. N.	über 10000	5	T.	8	99·87	48
7	23. I. 17.	St.	5000 r	10	B. N.	200	5	T.	3	99·94	48
8	23. I. 17.	St.	6000 l	10	B. N.	600	5	T.	8	99·87	48

r = rechte Hand, l = linke Hand.

Auch aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Keimzahl nach der vorbereitenden Gipswaschung fast kaum abgenommen hat. Meist war noch eine Vermehrung der an und für sich schon unzählbaren Keimzahl der Tageshand zu konstatieren. Wie die dritte Hauptreihe zeigt, ist auch hier, und zwar in jedem Falle die Anzahl der nach beendeter Gesamtdesinfektion gewachsenen Kolonien im Vergleich zu der Menge, die vor der Desinfektion an der Handoberfläche haftete, ganz erheblich zurückgegangen. Im günstigsten Falle beträgt die Keimabnahme 99·94 Proz., durchschnittlich über 99·85 Proz. Wenn man demgegenüber stellt, daß der Durchschnitt der Keimverminderung bei der üblichen Desinfektionsmethode 99·6 Proz. (vgl. Tab. 1) betrug, so müßte man, schon rein äußerlich diese Zahlenwerte beurteilend, der Gochtschen Methode die bessere Wirkungsweise zuerkennen. Wenn auch vor einem festlegenden Urteil über die Güte der Methode die Zahl der Versuche erst noch bedeutend erweitert werden müßte, so läßt sich doch schon aus meinen Versuchen schließen, daß die Gips-Alkohol-

Desinfektion zum mindesten nicht schlechter ist als die gewöhnlich geübte Methode. Wenn ich soeben schrieb „schon rein äußerlich", so wollte ich damit das betonen, daß eine Waschung mit Gips viel intensiver auf die Haut einwirkt als eine solche mit Seife, dringt der Gips doch vermöge seiner Form und Konsistenz in die feinsten Poren und Fältchen der Haut und reißt beim Herauswaschen und Bürsten die tiefsitzenden Bakterien mit oder macht den Weg frei, auf dem der Alkohol zu ihnen gelangen und sie abtöten kann. Bei genügendem Bürsten und Abspülen bleibt nichts vom Gipspulver auf und in der Haut zurück, wovon man sich durch Betrachten der Hand und Fingernägel überzeugen kann, auch habe ich nie ein Gipskörnchen in dem beimpften Agar finden können. Dabei verursacht ein Waschen mit dem Pulver nicht das geringste unangenehme Gefühl an der Hand, im Gegenteil hat der Gips den Vorzug, nicht soviel Hautfett zu lösen wie Seife, die vermöge ihrer Eigenschaft leicht die Haut rissig macht. Risse und Rhagaden der Hände erschweren an und für sich schon eine gründliche Händedesinfektion.

Nachdem sich also die Gips-Alkoholmethode als brauchbar erwiesen zu haben schien, lag mir daran, in Erfahrung zu bringen, ob nicht auch andere pulverisierte Substanzen dieselbe hautreinigende Eigenschaft zeigen. Einige dieser kursorischen Versuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Versuchsanordnung blieb die gleiche, nur trocknete ich mir hierbei wie auch bei allen übrigen folgenden Versuchen nach der Alkoholwaschung nicht mehr die Hände mit einem sterilen Tupfer ab, sondern ließ sie, wie das ja auch in praxi geschieht, lufttrocken werden. Wie Tabelle 3 zeigt, versuchte ich zunächst das Kalziumkarbonat. Das Ergebnis war auch bei wiederholten Versuchen kein zufriedenstellendes, da die Keimzahl nach beendeter Desinfektion immer noch $^1/_2$ bis $^1/_{10}$ der vor derselben ermittelten Anzahl betrug. Als brauchbarer zur Vorbehandlung erwies sich die Tonseife, wie sie jetzt im Handel ist. Aus praktischen Gesichtspunkten dürfte sie zur allgemeinen Benutzung ungeeignet erscheinen da sie sich in den Leitungsröhren niederschlägt und eine Verstopfung derselben hervorruft; in Berlin sollen bei dem jetzigen starken Gebrauche der Tonseifen selbst die größten Kanalisationsrohre allmählich verstopft worden sein. Bei Gips ist dies nicht der Fall. Selbst hartgewordene Gipsmassen lassen sich durch salzhaltiges Wasser, wie es ja immer in größeren Rohren vorhanden ist, wieder zur Auflösung bringen. In den engen Abflußrohren, die unmittelbar an die Wascheinrichtung angeschlossen sind, wird im allgemeinen ein Hartwerden des Gipses nicht in Betracht kommen, da die Gipswaschung im strömenden Wasser erfolgt und mit einem beträchtlichen Wasserüberschuß beim Waschen zu rechnen ist, der eine Erhärtung solange hintanhält, bis das Gipswasser das System enger Röhren verlassen hat.

Tabelle

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand vor der Desinfektion	Art des Mittels	Dauer Min.	Bürste? Nagel-reiniger? fließendes Wasser?
1	2. X. 16.	Dr. Sch.	unzählige r	Calc. carbonic.	10	B.
2	2. X. 16.	Dr. Sch.	unzählige l	Calc. carbonic.	10	B.
1a	9. XI. 16.	St.	unzählige r	Calc. carbonic.	10	B.N.
2a	9. XI. 16.	St.	6000 l	Calc. carbonic.	10	B.N.
3	5. X. 16.	Frl. G.	350 r	Tonseife	10	—
4	5. X. 16.	Frl. G.	unzählige l	Tonseife	10	—
5	16. X. 16.	St.	unzählige r	fein pulv. Schmirgel	10	B. N.
6	16. X. 16.	St.	520 l	fein pulv. Schmirgel	10	B. N.
7	20. X. 16.	St.	103 r	fein pulv. Bimstein	10	B. N.
8	20. X. 16.	St.	2500 l	fein pulv. Bimstein	10	B. N.
9	26. X. 16.	St.	unzählige r	Gips-Soda-Brei (250 ccm Soda 5 Proz. Gips 100 g)	10	B. N.
10	26. X. 16.	St.	3500 l	Gips-Soda-Brei (wie Nr. 9)	10	B. N.
11	9. XI. 16.	St.	360 r	Gips-Soda-Brei (250 ccm Soda 2 Proz. Gips 100 g)	10	B. N.
12	9. XI. 16.	St.	9000 l	Gips-Soda-Brei (wie Nr. 11)	10	B. N.

r = rechte Hand, l = linke Hand.

Aus dem dargelegten Grunde dürfte demnach praktischerseits eine Tonseife zur Händedesinfektion nicht in Betracht kommen, ebensowenig wie fein gemahlener Schmirgel. Wenn auch ein Versuch mit dieser Substanz theoretisch ein recht annehmbares Resultat zeitigte (vgl. Fall 5 u. 6), so ist ihre Wirkungsweise auf die Haut infolge ihrer Beschaffenheit viel zu intensiv, als daß sie praktisch wiederholt Anwendung finden könnte, ohne hochgradige Schädigungen und Rhagadenbildungen der Epidermis zu erzeugen. Der sich daran anschließende Versuch mit pulverisiertem Bimstein entsprach, wie Fall 8 zeigt, nicht den Erwartungen.

Weiter prüfte ich ein Gips-Soda-Gemisch. 250 ccm einer 2 bzw. 5prozentigen sterilen Sodalösung wurden in dünnem Strahle 100 g Gipspulver zugesetzt, so daß schließlich ein Brei von mittlerer Konsistenz entstand, mit dem ich mich dann so wie mit Schmierseife wusch. In Fall 9 und 10 benutzte ich eine 5prozentige, in Fall 11 und 12 eine 2prozentige Sodalösung. Mit dem 5prozentigen Soda-Gipsbrei wurde ein recht zufriedenstellendes Desinfektionsergebnis erzielt (in Fall 9 beträgt die Keimabnahme 99·87 Proz.), wogegen sich das 2prozentige Sodagemisch als völlig desinfektionsuntüchtig herausstellte. Aber auch von einer Waschung mit einem 5prozentigen

3.

Gewachsene Kolonien	Desinfektion	Dauer Min.	Bürste? Tupfer?	Gewachsene Kolonien	Keimabnahme in Prozenten	Wachstumsdauer Stunden
unzählige	70 Proz. Alkohol	5	T.	2000	90	24
unzählige	,, ,,	5	T.	2000	90	24
unzählige	,, ,,	5	T.	2400	88	72
unzählige	,, ,,	5	T.	3000	50	72
unzählige	,, ,,	5	T.	220	—	24
unzählige	,, ,,	5	T.	180	99·1	24
1200	,, ,,	5	T.	3	99·98	24
8000	,, ,,	5	T.	12	—	24
unzählige	,, ,,	5	T.	—	—	48
3700	,, ,,	5	T.	540	—	48
über 10000	,, ,,	5	T.	26	99·87	72
unzählige	,, ,,	5	T.	30	—	72
2100	,, ,,	5	T.	300	—	72
8000	,, ,,	5	T.	2400	83·33	72

Gips-Sodabrei muß in der Praxis Abstand genommen werden, da der Brei nach ungefähr 10 Minuten erstarrt und damit unbrauchbar wird. Er müßte daher jedesmal vor der Desinfektion frisch zubereitet werden. Von allen diesen mechanischen Reinigungsmitteln dürfte also keines zur Vorbehandlung der Hände brauchbar sein, sei es nun, daß die Intensität ihrer Wirkungsweise zu gering ist, wie z. B. bei dem Kalziumkarbonat, sei es, daß diese andrerseits zu stark ist, z. B. beim Schmirgel, oder mögen ihrer Anwendbarkeit trotz ihrer guten Wirkung sonstige technische und praktische Bedenken und Fehler im Wege stehen. Dabei sei im voraus auf die Untersuchungen über das Baryumsulfat hingewiesen, über die ich aus rein äußeren Gründen erst am Schlusse der Arbeit berichten werde.

Im folgenden habe ich die Frage bearbeitet, welche Konzentration des Alkohols bei dem Gipsverfahren die besten Ergebnisse zeitigt.

Steigt die Desinfektionskraft des Alkohols mit seinen höheren Konzentrationen? Epstein gelang es, den Nachweis zu erbringen, „daß der absolute Alkohol gegenüber angetrockneten vegetativen Keimen absolut wirkungslos ist", was auch andere Untersucher bestätigt haben. Der Grund hierfür liegt bekanntlich darin, daß durch die eiweißfällende und schrumpfende



Tabelle

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand vor der Desinfektion	Gips-Waschung			Desinfiziens
				Dauer Min.	Bürste u. Nagelreinigung	Gewachsene Kolonien	
1	31. X. 16.	St.	2400 r	10	B. N.	2800	Seifenspir.
2	31. X. 16.	St.	2800 l	10	B. N.	unzählige	Seifenspir.
3	2. XI. 16.	St.	über 10000 r	10	B. N.	1200	50pr. Alk.
4	2. XI. 16.	St.	über 10000 l	10	B. N.	unzählige	50pr. Alk.
5	6. XI. 16.	St.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	60pr. Alk.
6	6. XI. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	60pr. Alk.
7	8. XI. 16.	St.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	60pr. Alk.
8	8. XI. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	60pr. Alk.
9	22. I. 17.	St.	über 10000 r	10	B. N.	800	60pr. Alk.
10	22. I. 17.	St.	über 10000 l	10	B. N.	2500	60pr. Alk.
11	12. X. 16.	Schw. I.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	70pr. Alk.
12	12. X. 16.	Schw. I.	unzählige l	10	B. N.	3600	70pr. Alk.
13	18. XII. 16.	St.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	70pr. Alk.
14	18. XII. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	70pr. Alk.
15	16. I. 17.	St.	10000 r	10	B. N.	über 10000	70pr. Alk.
16	16. I. 17.	St.	6000 l	10	B. N.	über 10000	70pr. Alk.
17	23. I. 17.	St.	5000 r	10	B. N.	200	70pr. Alk.
18	23. I. 17.	St.	6000 l	10	B. N.	600	70pr. Alk.
19	20. XI. 16.	St.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	80pr. Alk.
20	20. XI. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	80pr. Alk.
21	20. XI. 16.	St.	unzählige r	10	B. N.	unzählige	80pr. Alk.
22	20. XI. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	80pr. Alk.
23	21. XI. 16.	St.	3000 r	10	B. N.	2500	abs. Alk.
24	21. XI. 16.	St.	unzählige l	10	B. N.	unzählige	abs. Alk.
25	11. XI..16.	Prof. G.	600 r	10	B. —	700	Alk.-Par.
26	11. XI. 16.	Prof. G.	1200 l	10	B. —	1500	Alk.-Par.

r = rechte Hand, l = linke Hand.

Wirkung von Alkoholen höherer Konzentration sein Vordringen in das Innere der Bakterien unmöglich gemacht wird. Weigls Schüttelversuche haben dies bewiesen. Allerdings genügt in manchen Fällen die wasserentziehende und austrocknende Wirkung des absoluten Alkohols zur Abtötung der Keime, jedoch versagt diese vollkommen, wenn es sich um Vernichtung von Sporen handelt. Der grundsätzliche Unterschied zwischen der Wirkung des absoluten Alkohols und des mit Wasser verdünnten besteht darin, daß der erstere nur durch Austrocknung keimtötend wirkt, während letzterem eine wirklich desinfizierende Kraft innewohnt, und bei ihm eine Diffusion des Alkohols in dem durch das Wasser gequollenen Bakterienleib ermöglicht wird. Während also auf angetrocknete vegetative Bakterien schwächer konzentrierte Alkohole besser einwirken, so werden Bakterien in feuchtem, wasserhaltigem Zustande auch von absolutem Alkohol in gleichem Maße vernichtet, weil dieser durch den Wassergehalt der Keime selbst eine Verdünnung erfährt und es sich dann nicht mehr um absoluten Alkohol handelt

4.

Dauer Min.	Bürste? Tupfer?	Gewachsene Kolonien	Keimabnahme in Prozenten	Wachstumsdauer aller Kolonien Std.	Bemerkungen.
5	T.	55	97·71	48	
5	T.	100	96·43	48	
5	T.	600	94·0	72	
5	T.	2100	79·0	72	
5	T.	13	99·93	24	
5	T.	250	98·75	24	
5	T.	8	99·96	24	
5	T.	36	99·82	24	
5	T.	12	99·88	48	s. Tabelle 6.
5	T.	8	99·92	48	s. Tabelle 6.
5	T.	40	99·8	48	s. Tabelle 1.
5	T.	23	99·88	48	s. Tabelle 1.
5	T.	48	99·76	48	s. Tabelle 1.
5	T.	33	99·83	48	s. Tabelle 1.
5	T.	12	99·88	48	s. Tabelle 1.
5	T.	8	99·87	48	s. Tabelle 1.
5	T.	3	99·94	48	s. Tabelle 1 u. 6.
5	T.	8	99·87	48	s. Tabelle 1 u. 6.
5	T.	2	99·99	24	s. Tabelle 6.
5	T.	70	99·65	24	s. Tabelle 6.
5	T.	2	99·99	24	s. Tabelle 6.
5	T.	70	99·65	24	s. Tabelle 6.
5	T.	20	99·33	48	s. Tabelle 6.
5	T.	63	99·68	48	s. Tabelle 6.
5	T.	108	82·0	48	7 Std. vorher wegen Operation desinfiziert.
5	T.	80	93·33	48	

(Winkler, Hansen). Epstein, Minervini u. a. schreiben dem Äthylalkohol in 50 bis 70prozentiger Lösung die beste Wirkungsweise zu.

Aus Tabelle 4 sind meine diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse zu ersehen. Versuch 1 und 2, nur der Vollständigkeit halber angestellt, zeigen, daß der Seifenspiritus nach Mikulicz ein gutes Resultat zu ergeben scheint. Es muß erwähnt werden, daß dieser Versuch an einem Tage gemacht wurde, an dem die Hände schon mehrfach starken Waschungen ausgesetzt waren, so daß der Keimgehalt der Hände vor Beginn des Versuchs schon ein geringer war. Auch hier zeigte es sich wieder, daß die linke Hand, die von der rechten Hand viel energischer gewaschen wird, mehr Keime nach der Waschung mit Gips aufweist als die rechte. Das Schlußresultat nach 5 Minuten langer Waschung mit Seifenspiritus zeigt eine Keimabnahme der rechten Hand von 97·7 Proz., der linken Hand von 96·43 Proz.

Versuch 3 und 4, Gipswaschung mit nachfolgender 50 prozentiger Alkoholwaschung, ergab eine Keimabnahme der rechten Hand um 94 Proz.,

der linken Hand um 79 Proz., den Ansprüchen an eine ausreichende Desinfektionswirkung nicht entsprechende Resultate.

Ganz anders verhält es sich dagegen bei Anwendung von 60prozentigem Alkohol. Hier beträgt die durchschnittliche Keimabnahme über 99·6 Proz., in drei Viertel der Fälle aber über 99·9 Proz. Vergleichsweise sind hier noch einmal die Desinfektionsresultate mit 70prozentigem Alkohol aufgeführt, die eine Keimabnahme von über 99·8 Proz. ergaben; eine gleich große Keimverminderung wird mit 80prozentigem Alkohol erreicht, wie aus Fall 19 und 20 ersichtlich. Nicht ganz so gut aber immerhin noch recht annehmbar ist das bei Benutzung von absolutem Alkohol gewonnene Resultat (Fall 23 und 24). Was die Wirkungsweise eines Gemisches von 70 Proz. Alkohol und Paraffin zu gleichen Teilen anbelangt, so ließ sich eine Keimabnahme von 82 Proz. bzw. 93·3 Proz. feststellen (Versuch 25 und 26). Wenn auch das Ergebnis dieses Paraffin-Alkohol-Gemisches prozentualiter hinter den anderen in Tabelle 4 aufgezählten Ergebnissen zurücksteht, so hat die Anwendung dieses Gemisches den Vorzug für sich, daß eine größtmögliche Schonung der Haut damit verbunden ist. Zieht man die Schlußfolgerung aus den Untersuchungsergebnissen dieser Versuchsreihe, so muß man sagen, daß ein bedeutender Unterschied in der keimabtötenden Wirkung der Alkohole in den Konzentrationsstufen von 60 Proz. aufwärts bis zum absoluten Alkohol so gut wie nicht zu erkennen ist; das wäre im allgemeinen das gleiche Resultat, zu dem schon Winkler u. a. gelangten. Aber noch ein zweites beweist diese Versuchsgruppe mit ihren z. T. ausgezeichneten Desinfektionserfolgen, nämlich die gute Wirkung der Vorbehandlung der Hände durch eine Waschung mit Gipspulver mit nachfolgender Waschung mit 60prozenttigem Alkohol, die sich in mehreren Versuchen wiederholentlich bestätigte.

Bei der Beurteilung der folgenden in Tabelle 5 zusammengestellten Untersuchungen muß man meine früheren Bemerkungen über hygienische und chirurgische Händedesinfektion berücksichtigen, nach denen diese Versuche (mit vorangehender künstlicher Infektion) nur ein rein theoretisches Interesse haben können. Sie bilden nur eine Ergänzung der oben geschilderten Untersuchungen über die desinfizierende Wirkung der Gochtschen Methode und zwar diesmal bestimmten Bakterien gegenüber, zum Teil recht resistenter Natur. Ich wählte den Bazillus prodigiosus, das Bakt. coli commune, die Sarcina aurantiaca und den Staphylokokkus pyogenes albus bzw. aureus zur künstlichen Infektion der Hand. Im Gegensatz zu den Untersuchern, die sich mit der hygienischen Desinfektion beschäftigten und daher die Händeinfektion in der Weise vornahmen, daß sie künstlich mit bestimmten Bakterien infizierte Wäschestücke anfaßten oder wie Börnstein mit Bouillonabschwemmungen von Agarkulturen getränktes Filtrier-



papier unter den Nägeln und an den Endphalangen der Finger entlang strichen, also nur eine ganz oberflächliche Infektion vornahmen, ging ich in der Weise vor, daß ich mir ungefähr 8 ccm einer 24stünd. Bouillonkultur oder Kochsalzaufschwemmung von bestimmten Schrägagarkulturen nach und nach in die Hohlhand gießen ließ und diese dann mit einem sterilen Tupfer intensiv auf die Handflächen und Rücken und unter die Fingernägel einrieb. Darauf ließ ich die Bakterien mindestens 5 Minuten lang eintrocknen. Ich hatte nicht die Absicht, eine am Krankenbett vorkommende Infektion künstlich nachzuahmen, sondern es sollte sich zeigen, wieweit bestimmte tiefsitzende Bakterien durch die Gips-Alkohol-Methode beseitigt würden. Bei diesen Versuchen war es natürlich von Vorteil, wenn die Infektionen an möglichst keimarmen Händen erfolgten, so daß möglichst nur die für die Infektionen gewählten Bakterien zum Wachstum kommen konnten. Ich nahm deshalb vor der Infektion eine gründliche Desinfektion der Hände vor (eine der oben beschriebenen Methoden). Anschließend daran wurden die Hände, um noch die letzten Spuren von Alkohol zu entfernen, mit heißem Wasser gründlich abgespült. Jetzt erst erfolgte die Infektion in der angegebenen Weise. Nach völligem Antrocknen der Bakterien wurde eine Abimpfung der Hände nach der von mir geübten Methode vorgenommen. Es folgte Gipswaschung, wiederum Abimpfung, Anwendung von 70 Proz. Alkohol und nochmalige Abimpfung in der oben angegebenen Weise.

Bei dem Versuch mit dem Baz. prodigiosus wurden die beimpften Agarplatten einer Temperatur von 22° ausgesetzt; bei den mit dem Baz. coli infizierten Händen erfolgte die Abimpfung mit flüssig gemachtem Endoagar. In den Versuchen 1 bis 4 wurde 70prozentiger, 5 bis 8 und 11 und 12 60prozentiger und 9 und 10 80prozentiger Alkohol verwendet.

Fall 1 und 2 der Tabelle 5 behandeln die Prodigiosus-Infektion. Es zeigt sich im Kulturversuch, daß auf der Handoberfläche überhaupt keine Keime lebensfähig geblieben sind; offenbar waren sie schon durch die 10 Minuten lange Austrocknung zugrunde gegangen. Die durch die Gipswaschung aus der Tiefe hervorgeholten Keime wurden dann durch die anschließende Alkoholdesinfektion sämtlich abgetötet. Nur in Fall 2 gelangte eine Kolonie nach 72 Stunden zur Entwicklung. Dieses günstige Ergebnis erklärt sich durch die geringe Widerstandsfähigkeit des Bacillus prodigiosus. Auch bei der Coli-Infektion wurde unter 4 Fällen 3mal völlige Sterilität erreicht, in dem vierten (Fall 4) entwickelten sich 2 Coli-Kolonien. Während in Fall 5 und 6, wie zu erwarten war, nach der Gipswaschung eine Zunahme der Keimmenge erfolgte, so nahm diese in Fall 3 und 4 nach der Gipsreinigung ganz bedeutend ab. Der Grund hierfür ist vielleicht darin zu suchen, daß die Bakterien nicht intensiv genug in die Epidermis eingerieben worden waren.



Tabelle

Nr.	Datum	Person	Bakterien-Aufschwemmung	Einreibungsdauer Min.	Antrock.-dauer Min.	Gewachsene Kolonien	Dauer Min.	Gips-Bürste? Nagelreiniger?
1	5. X. 16.	St.	B. prodigiosus r	3	10	steril	10	—
2	5. X. 16.	St.	B. prodigiosus l	3	10	steril	10	—
3	9. X. 16.	St.	Baz. coli r	3	5	35	10	B. N.
4	9. X. 16.	St.	Baz. coli l	3	5	1060	10	B. N.
5	15. XI. 16.	St.	Baz. coli r	3	5	16	10	B. N.
6	15. XI. 16.	St.	Baz. coli l	3	5	26	10	B. N.
7	14. XI. 16.	St.	Staph. albus r	3	5	über 10000	10	B. N.
8	14. XI. 16.	St.	Staph. albus l	3	5	über 10000	10	B. N.
9	21. XI. 16.	St.	Staph. aureus r	3	3	unzählige	10	B. N.
10	21. XI. 16.	St.	Staph. aureus l	3	3	über 10000	10	B. N.
11	20. XI. 16.	St.	Sarcin. aurant. r	3	3	unzählige	10	B. N.
12	20. XI. 16.	St.	Sarcin. aurant. l	3	3	unzählige	10	B. N.

r = rechte Hand, l = linke Hand.

Handelte es sich bei den eben erwähnten Bakterienarten um solche von nur geringer oder sogar minimaler Widerstandskraft, so zeichnen sich die beiden nun folgenden Mikroorganismen (Fall 7 bis 10) durch eine recht erhebliche Resistenz aus. So beträgt die Keimabnahme bei der Infektion mit dem Staphylokokkus albus 98·5 und 97·0 Proz. und bei der mit dem Staphylokokkus aureus durchschnittlich 99·77 Proz. Sterilität wurde in keinem Falle erreicht. Trotzdem müssen diese Desinfektionsergebnisse, speziell die dem Staphylokokkus aureus gegenüber erzielten als sehr zufriedenstellend bezeichnet werden. Die benutzten Staphylokokken-Kulturen waren so virulent, daß sie eine Paronychie bzw. ein Panaritium bei dem Untersucher nach kurzer Zeit hervorriefen. Noch besser zeigte sich die Desinfektionsfähigkeit der Gips-Alkohol-Methode bei der künstlichen Infektion mit der Sarcina aurantiaca (Fall 11 und 12). Waren nach der Infektion an jeder Hand unzählige Keime zu konstatieren, so war die Zahl nach vollendeter Desinfektion nach Gocht beiderseits auf nur 8 nachweisbare Keime gesunken = 99·96 Proz.

Was besagen nun diese Untersuchungen und deren Resultate? Zum wenigsten wird durch sie der Beweis erbracht, daß bestimmte an der Handoberfläche fest haftende z. T. recht resistente und virulente Bakterien durch die Gochtsche Desinfektionsmethode in sehr großer Menge beseitigt und vernichtet werden. Ferner waren die meisten der Bakterien, die der Alkoholeinwirkung ausgesetzt waren, nicht jene, die urspünglich an der Handoberfläche hafteten. Diese letzteren wurden naturgemäß zum weitaus-

5.

waschung. Gewachsene Kolonien	Dauer Min.	Alkoholwaschung Konzentr. des Alkohols in Proz.	Bürste? Tupfer?	Gewachsene Kolonien	Wachstumskeimabnahme in Proz.	Wachstumsdauer aller Kol. in Std.	Bemerkungen
150	5	70	T.	steril	—	72	
30	5	70	T.	1	—	72	
1	5	70	T.	steril	—	24	
50	5	70	T.	2	—	24	
55	5	60	T.	steril	—	72	
320	5	60	T.	steril	—	72	
1200	5	60	T.	300	97	24	
900	5	60	T.	150	98·5	24	
über 10000	5	80	T.	24	99·88	48	s. Tabelle 7.
über 10000	5	80	T.	34	99·66	48	s. Tabelle 7.
unzählige	5	60	T.	8	99·96	24	
unzählige	5	60	T.	8	99·96	24	

größten Teile schon auf rein mechanische Weise durch die intensive Gipswaschung abgerieben und mit dem Leitungswasser fortgespült. Die größte Anzahl der durch den Alkohol vernichteten Keime stammte aus den tieferen Schichten der Haut und war durch die Vorbehandlung mit Gips hervorgeholt oder sonst der Alkoholwirkung zugänglich gemacht worden. In neuerer Zeit ist die Ansicht vertreten, die in den Furchen und Vertiefungen sich aufhaltenden Bakterien zu belassen und sie dort zu fixieren. Es wird daher eine mechanische Vorbehandlung der Hände vor der Alkoholdesinfektion entweder ganz abgelehnt, oder nur eine ganz oberflächliche Seifenwaschung, die den gröbsten Handschmutz entfernen soll, befürwortet. Nach meinen Versuchen müßte man einer Händedesinfektion den Vorzug geben, die sich aus zwei Faktoren zusammensetzt, aus einer recht intensiven mechanischen Waschung der Hände bei möglichster Schonung der Haut und der darauf folgenden Alkoholdesinfektion, aus denen sich die Gips-Heißwasser-Alkoholmethode zusammensetzt. Daß sich dies nicht nur theoretisch, wie oben, sondern auch durch Laboratoriumsversuche erhärten läßt, zeigen die Tabellen 6 und 7.

Ahlfelds Verfahren zum Nachweise, daß Alkohol wirklich bakterizid wirke, bestand darin, daß er den desinfizierten Finger 2 Minuten lang in warmes, steriles Wasser hielt und dann durch nochmaliges Abimpfen zeigte, daß der vor der Wassereinwirkung möglichst keimfreie Finger auch nach dem Aufquellen der Epidermis und nach Aufhebung der fixierenden Wirkung des Alkohols keine Zunahme an Keimen aufwies. Daß die Hände bei vielen



Tabelle 6.

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand	Gips-Waschung		
				Dauer Min.	Bürste? Nagelrein.	Gewachsene Kolonien
1	22. I. 17.	St.	über 10000	10	B. N.	800
2	22. I. 17.	St.	über 10000	10	B. N.	2500
3	23. I. 17.	St.	5000	10	B. N.	200
4	23. I. 17.	St.	6000	10	B. N.	600
5	20. XI. 16.	St.	unzählige	10	B. N.	unzählige
6	20. XI. 16.	St.	unzählige	10	B. N.	unzählige
7	21. XI. 16.	St.	3000	10	B. N.	2500
8	21. XI. 16.	St.	unzählige	10	B. N.	unzählige

Tabelle 6.

				Seifenwaschung		
1a	23. XI. 16.	St.	unzählige	1	N.	700
2a	23. XI. 16.	St.	unzählige	1	N.	über 10000
3a	27. XI. 16.	St.	unzählige	1	N.	6000
4a	27. XI. 16.	St.	unzählige	1	N.	8000
5a	22. XI. 16.	St.	1000	1	N.	1900
6a	22. XI. 16.	St.	650	1	N.	2500
7a	6. XII. 16.	St.	unzählige	1	N.	unzählige
8a	6. XII. 16.	St.	über 10000	1	N.	unzählige

Tabelle 7.

Nr.	Datum	Person	Bakterien-aufschwemunmg	Ein-reib.-Dauer Min.	An-trock.-Dauer Min.	Gewachsene Kolonien	Gips-	
							Dauer Min.	Bürste? Nagelr.
1	23. I. 17.	St.	B. prodigiosus	2—3	5	1	10	B. N.
2	23. I. 17.	St.	B. prodigiosus	2—3	5	5	10	B. N.
3	29. I. 17.	St.	B. coli	2—3	5	unzählige	10	B. N.
4	29. I. 17.	St.	B. coli	2—3	5	unzählige	10	B. N.
5	22. I. 17.	St.	Sarcin. aurant.	2—3	5	unzählige	10	B. N.
6	22. I. 17.	St.	Sarcin. aurant.	2—3	5	unzählige	10	B. N.
7	21. XI. 16.	St.	Staphylok. aureus	3	3	unzählige	10	B. N.
8	21. XI. 16.	St.	Staphylok. aureus	3	3	über 10000	10	B. N.

Tabelle 7.

							Seifen-	
1a	28. XI. 16.	St.	B. prodigiosus	2—3	5	350	1	N.
2a	28. XI. 16.	St.	B. prodigiosus.	2—3	5	1	1	N.
3a	7. XII. 16.	St.	B. coli	2—3	5	unzählige	1	N.
4a	7. XII. 16.	St.	B. coli	2—3	5	unzählige	1	N.
5a	5. XII. 16.	St.	Sarcin.aurant.	2—3	5	unzählige	1	N.
6a	5. XII. 16.	St.	Sarcin. aurant.	2—3	5	unzählige	1	N.

Gruppe 1.

Alkohol-Waschung: Dauer Min.	Konzentr. des Alkohols in Proz.	Bürste? Tupfer?	Gewachs. Kolonien	Keimabnahme in Prozenten	Abspülen der Hände: Dauer Min.	Gewachs. Kolonien	Wachstumsdauer aller Kol. Std.	Bemerkungen.
5	60	T.	12	99·88	5	10	48	s. Tab. 4.
5	60	T.	8	99·92	5	6	48	
5	70	T.	3	99·94	5	1	48	
5	70	T.	8	99·87	5	1	48	
5	80	T.	2	99·99	8	3	24	
5	80	T.	70	99·65	8	400	24	
5	99	T.	20	—	5	5	48	
5	99	T.	63	99·68	5	9	48	

Gruppe 2

Dauer Min.	Konzentr. des Alkohols in Proz.	Bürste? Tupfer?	Gewachs. Kolonien	Keimabnahme in Prozenten	Dauer Min.	Gewachs. Kolonien	Wachstumsdauer aller Kol. Std.	Bemerkungen.
5	60	T.	20	99·90	5	90	48	
5	60	T.	45	99·77	5	800	48	
5	70	T.	250	98·74	5	16	24	
5	70	T.	850	95·75	5	480	24	
5	80	T.	7	—	5	350	48	
5	80	T.	2	—	5	190	48	
5	99	T.	240	98·80	5	30	72	
5	99	T.	540	94·60	5	320	72	

Gruppe 1.

Waschung: Gewachsene Kolcnien	80proz. Alkohol-Waschung: Dauer Min.	Bürste? Tupfer?	Gewachsene Kolonien	Abspülen der Hände: Dauer Min.	Gewachsene Kolonien	Wachstumsdauer aller Kol. Std.	Bemerkungen
steril	5	T.	steril	5	steril	72	
steril	5	T.	steril	5	steril	72	
unzählige	5	T.	steril	5	20	48	
unzählige	5	T.	4	5	18	48	
1800	5	T.	2	5	2	48	
2200	5	T.	steril	5	6	48	
über 10000	5	T.	24	5	6	48	s. Tab. 5.
über 10000	5	T.	34	5	13	48	s. Tab. 5.

Gruppe 2.

Waschung	Dauer Min.	Bürste? Tupfer?	Gewachsene Kolonien	Dauer Min.	Gewachsene Kolonien	Wachstumsdauer aller Kol. Std.	Bemerkungen
unzählige	5	T.	steril	5	steril	72	
steril	5	T.	steril	5	steril	72	
unzählige	5	T.	steril	5	55	48	
unzählige	5	T.	steril	5	20	48	
unzählige	5	T.	38	5	650	48	
unzählige	5	T.	250	5	650	48	



Operationen durch die Berührung mit Blut oder Körper- und Gewebsflüssigkeiten leicht aufquellen, und daß dabei bisher versteckt sitzende Bakterien mobilisiert und an die Oberfläche der Hand gelangen können, ist klar. Es blieb nun festzustellen, ob nach der Gochtschen Desinfektion weniger Keime frei werden oder bei einer Alkoholdesinfektion, der nur eine kurze Seifenwaschung vorausgeht. Oder mit anderen Worten, ist es günstiger, schon vor der Alkoholbehandlung die in den Tiefen der Haut steckenden Bakterien aufzuwühlen und die Hautporen zu öffnen, oder die in der Tiefe der Haut steckenden Bakterien an Ort und Stelle zu belassen und sie nur zu fixieren? Um diese Frage beantworten zu können, hielt ich die Hände, nachdem sie entweder mit Gips und Alkohol oder nur mit Alkohol nach 1 Minute langer Seifenwaschung desinfiziert, und der augenblickliche Keimgehalt ihrer Oberfläche ermittelt worden war, mindestens 5 Minuten lang in steriles, warmes Wasser und brachte, indem ich jede Hand für sich darin bewegte, so die Haut zum Aufquellen. Dann folgte eine Beimpfung der Agarplatten in der üblichen Weise. Zweifelsohne gehen auch in das Handbadewasser eine Anzahl Keime über, und man könnte zum Vergleiche die Menge dieser ermitteln. Doch aus der bereits genannten Arbeit von Paul und Sarwey ist es ersichtlich, daß der Keimgehalt der gebadeten Hand größer ist als der des benutzten Wassers; aus diesem Grunde nahm ich die Abimpfung von jeder Hand vor.

Der Versuchsanordnung entsprechend zerfällt die zunächst zu erörternde Tabelle 6 in zwei Teile, von denen der eine die Gips-Alkoholdesinfektion, der andere die oberflächliche Seifenwaschung-Alkohol-Methode behandelt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde zu jedem Versuche eine andere Alkoholkonzentration gewählt und zwar von 60prozentigem aufwärts bis zu absolutem. Bei genauerem Studium der Tabellen ersieht man, daß der oberflächliche Keimgehalt der Tageshand sich zu dem der nach der Gochtschen Methode desinfizierten Hand durchschnittlich wie 10000 : 16 verhält, während dieses Verhältnis bei Anwendung der Alkoholdesinfektion im Anschluß an eine flüchtige Seifenwaschung 10000 : 174 beträgt. Schon angesichts dieser Zahlen muß man die Überlegenheit einer intensiven Vorbehandlung der Hände, speziell die der Gips-Heiswasserwaschung gegenüber einer kurzen Seifenwaschung anerkennen. Am meisten interessierte aber hier die Anzahl der Keime nach der Warmwasser-Einwirkung. Von den 8 Fällen der ersten Gruppe ist die Keimzahl in 6 Fällen geringer als die nach der Alkoholdesinfektion, in den übrigbleibenden zwei Fällen 5 und 6 dagegen hat eine Vermehrung stattgefunden.

Wie steht es in dieser Hinsicht mit den Resultaten der zweiten Gruppe? Hier ist in 4 Fällen eine Verminderung, in weiteren 4 Fällen eine Vermehrung



der Keime eingetreten. Und zwar war dieses Verhalten der aufquellenden Wirkung des Wassers gegenüber nicht etwa direkt von der Konzentration des Alkohols abhängig, so daß vielleicht der prozentualiter höher stehende Alkohol eine bessere Fixation der Bakterien hervorgerufen hätte; denn eine Abnahme der Bakterienzahl nach dem Handbade findet sich anschließend an die Desinfektion mit 70 Proz. und absolutem Alkohol, wogegen bei Anwendung von 60 und 80prozentigem Alkohol eine sehr erhebliche Zunahme der oberflächlichen Handkeime nach dem Wasserbade eintrat. In Fall 1a und 2a betrug diese Keimvermehrung das $4^1/_2$ bzw. fast 18fache und in Fall 5a und 6a sogar das 50 bzw. 95fache. Es hat also hier in der Hälfte der Fälle die Desinfektion nicht tief genug gewirkt, während bei der Gips-Alkohol-Methode nur ein wirklich schlechtes Resultat zu verzeichnen war.

Abgesehen von diesem Verhältnis, von 4 schlechten Ergebnissen zu einem einzigen, muß noch dem Umstand Rechnung getragen werden, daß sich, soweit es sich um diese ungünstigen Resultate handelt, nach Anwendung der abgekürzten Ahlfeldschen Methode die Zahlen der oberflächlichen Keime nach dem Wasserbade um das durchschnittlich mehr als 40fache, bei der Desinfektion nach Gocht dagegen um das noch nicht 6fache vermehrt haben. Diese Keimzunahme war natürlich von der Menge der Bakterien abhängig, die sich trotz der Desinfektion noch in den tieferen Hautschichten aufhielten und durch die aufquellende und porenöffnende Wirkung des warmen Wassers an die Oberfläche gelangten. War also die Keimvermehrung nur unbedeutend, so konnte auch der Keimgehalt der Poren und tieferen Epidermislagen nicht groß sein, oder es waren mit anderen Worten die sich in der Tiefe massenhaft aufhaltenden Bakterien durch die Desinfektion größtenteils entfernt oder vernichtet worden. Diese Tiefenwirkung ist ausgesprochener bei der Gips-Alkohol-Desinfektion als bei der abgekürzten Ahlfeldschen Methode. Das Fazit also, das aus diesen letzten Untersuchungen und ihren Ergebnissen gezogen werden muß, ist das, daß die Desinfektion nach Gocht den Keimgehalt sowohl der Oberfläche als auch der tieferen Schichten der Hand in bei weitem höheren Maße herabsetzt, als dies die vereinfachte Ahlfeldsche Methode zu tun imstande ist.

Auch die Resultate, die in Tabelle 7 zusammengestellt sind, liefern eine neue Bestätigung der eben besprochenen Versuchsreihe. Die betreffenden Versuche basieren wieder auf der künstlichen Händeinfektion, die in derselben Weise und mit denselben Bakterien ausgeführt wurde wie die früheren. Es wurde 80prozentiger Alkohol angewandt; sonst wurde die gleiche Versuchsanordnung und Einteilung wie bei den letzten Untersuchungen gewählt. Am deutlichsten zeigt sich die Überlegenheit der Gochtschen Desinfektion bei den Untersuchungen nach einer künstlichen Infektion

Tabelle

Nr.	Datum	Person	Kolonien von der Tageshand	Schwerspatwaschung		
				Dauer in Min.	Bürste? Nagelrein.	Gewachsene Kolonien
1	10. I. 17.	St.	über 10000	10	B. N.	unzählige
2	10. I. 17.	St.	unzählige	10	B. N.	unzählige
3	11. I. 17.	St.	3000	10	B. N.	unzählige
4	11. I. 17.	St.	über 10000	10	B. N.	unzählige
5	29. I. 17.	St.	über 10000	10	B. N.	über 10000
6	29. I. 17.	St.	unzählige	10	B. N.	unzählige

mit Sarcina aurantiaca. In beiden Versuchsgruppen wurde die künstliche Infektion der Hände gleich intensiv ausgeführt. Die Ergebnisse sowohl vor als auch nach dem Wasserbade weisen ganz beträchtliche Unterschiede zugunsten der Gips-Alkohol-Methode auf. Auch der schon in Tabelle 5 angeführte Staphylokokkus-Versuch gibt einen weiteren Beweis für die Tiefenwirkung dieses Desinfektionsmodus.

Aus den letzten Untersuchungen (Tab. 6 und 7) tritt also die Überlegenheit einer intensiven Vorbehandlung der Hände, speziell die der Gips-Heißwasser-Waschung, vor einer nur oberflächlichen Reinigung, nämlich der Alkoholdesinfektion, deutlich zutage. Ob und in welchem Umfange die Gochtsche Desinfektion in bezug auf Tiefenwirkung bessere Erfolge aufweist als die allgemein gebräuchliche Ahlfeldsche Methode, die eine gründliche Seifenwaschung unter Benutzung der Bürste in sich schließt, habe ich einer genaueren Untersuchung nicht unterzogen, doch ist aus meinen Untersuchungsergebnissen als sicher anzunehmen, daß die Desinfektion der tieferen Hautschichten nach einer voraufgegangenen Gipswaschung besser ist als nach einer auch noch so gründlichen Seifenwaschung, da zweifellos die erstere eine intensivere Auflockerung der Epidermis erzeugt als letztere.

Ich komme jetzt noch einmal auf die Untersuchungen mit anderen pulverisierten Substanzen, die möglicherweise auch bei der mechanisch-reinigenden Vorbehandlung der Hände hätten Verwendung finden können. Es sind die schon angedeuteten Versuche mit Schwerspat oder Baryumsulfat, das bekanntlich in der Röntgenologie als Kontrastmittel gebraucht wird. Zuerst überzeugte ich mich durch mehrfache Kulturversuche, daß der im Handel käufliche Schwerspat vollkommen keimfrei ist. Die Händedesinfektion wurde mit diesem Mittel in derselben Weise wie mit dem Gipspulver vorgenommen.

Nach den in der Tabelle 8 aufgezeichneten Resultaten betrug die

8.

Alkoholwaschung				Keim-abnahme in Proz.	Abspülen der Hände		Wachstums-dauer aller Koloien in Stunden
Dauer in Min.	Konzentr. des Alkohols in Proz.	Tupfer	Ge-wachsene Kolonien		Dauer in Min.	Ge-wachsene Kolonien	
5	60	T.	120	98·80	5	120	48
5	60	T.	130	99·35	5	25	48
5	70	T.	20	—	5	26	72
5	70	T.	8	99·92	5	4	72
5	80	T.	6	99·94	5	6	48
5	80	T.	3	99·98	5	15	48

durchschnittliche Keimabnahme an der Handoberfläche 99·6 Proz., aber auch die Tiefenwirkung war recht zufriedenstellend, wie aus der nach dem Handwasserbade gefundenen Keimzahl hervorgeht. In keinem Falle ist eine Zunahme derselben zu beobachten. Diese Wirkungsweise des Schwerspats und die erzielten Resultate machen es doch zum mindesten höchstwahrscheinlich, daß wir es im Baryumsulfat mit einem Mittel zu tun haben, das dem Gipspulver zur vorbereitenden Händereinigung gleichwertig ist. Es besitzt außerdem den kleinen Vorzug vor letzterem, daß es beim Waschen noch angenehmer für die Haut ist. Auch praktisch hat sich der Schwerspat bereits bewährt; denn die nach einer Desinfektion mit ihm z. T. recht langdauernd vorgenommenen Operationen in der Gochtschen Klinik haben stets eine glatte, durch keine Zufälle komplizierte Wundheilung ergeben.

Vergleicht man nun die durch die bakteriologischen Versuche gewonnenen Ergebnisse der ganzen Arbeit mit einander, so ergibt sich die Antwort auf die gleich am Anfang gestellte Frage, ob die in der Praxis sich glänzend bewährte Gips-Alkohol-Händedesinfektion auch kritischen, vergleichenden Laboratoriumsuntersuchungen standhalten werde, ganz von selbst.

Nach diesen ist die Gips-Alkohol-Methode der allgemein verbreiteten Ahlfeldschen Desinfektionsweise völlig ebenbürtig, ja vielleicht sogar, was die Vernichtung der tiefsitzenden Keime anbetrifft, dieser überlegen. Das Gleiche läßt sich auch von der Schwerspat-Alkohol-Desinfektion an Hand der zwar wenigen, aber gut ausgefallenen Versuche in Analogie mit der Gips-Alkohol-Methode und auf Grund der praktischen Erfolge behaupten. Die Vorzüge der beiden von Gocht angegebenen Händedesinfektionsmethoden gegenüber der Seifenwaschung bestehen, ganz abgesehen von ihrer bakteriologischen Wirkungsweise einmal in der Schonung der Hände, zum anderen in ihrer Billigkeit und drittens — und das ist heutzutage das Wichtigste — in ihrer leichten Beschaffbarkeit. Über den ersten Punkt



habe ich mich schon weiter oben geäußert. Die schwere Beschaffung der Seife in der Kriegszeit war einer der Gründe, weshalb Gocht anstelle der Seifenwaschung die Gipsmethode setzte.[1] Was den Vorzug der Billigkeit anbelangt, so will ich nur darauf hinweisen, daß bei den heutigen Preisen die übliche Seife ungefähr 12 bzw. 5mal so teuer ist als Gips oder Schwerspat, wobei ich bemerken muß, daß man mit sehr geringen Mengen dieser Substanzen auskommt. Was dieser Preisunterschied bedeutet, das werden die Krankenhäuser und Lazarette, in denen viel operiert wird, wohl zu würdigen wissen.

Zusammenfassung.

1. Die Gochtsche Händedesinfektion besteht in 10 Minuten langem Waschen in fließendem warmem Wasser mit Gips bzw. Schwerspatpulver unter Gebrauch von Bürste und Nagelreiniger und darauf folgender Desinfektion mit 70prozentigem Alkohol mit Mulltupfer.

2. Die Händedesinfektion nach Gocht unterscheidet sich von der nach Ahlfeld durch die intensivere mechanische Vorbehandlung der Hände vor der Alkoholwaschung bei gleichzeitiger größerer Schonung der Hände.

3. Die Keimzahl der Handoberfläche nimmt nach der Gochtschen Desinfektion um 99·85 Proz., nach der Ahlfeldschen Desinfektion nur um 99·6 Proz. ab; auch künstlich auf der Haut verriebenen, z. T. höchst virulenten und resistenten Bakterien gegenüber hat die erstere sich als desinfektionstüchtig erwiesen.

4. Die Desinfektion nach Gocht hat sich also in der Praxis wie im bakteriologischen Versuche bewährt und ist aus diesen wie aus Gründen der Sparsamkeit und der stets leichten Beschaffung des Materials sehr zu empfehlen.

Zum Schluß ist es mir ein dringendes Bedürfnis, Herrn Professor Dr. Gocht, Direktor des Universitätsinstitutes für Orthopädie zu Berlin, für die liebenswürdige Überlassung und Anregung zur Arbeit, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Schürmann, stellvertr. Direktor des Hygienischen Institutes zu Halle, für seine vielfachen Unterstützungen und Anleitungen bei den Versuchen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

[1] Alabaster-Gips-Pulver (Calc. sulf. usta in feinster Form) kann von der Gips-Industrie E. Vogel in Nordhausen bezogen werden.



Literaturverzeichnis.

Ahlfeld, Die Desinfektion des Fingers und der Hand vor geburtshilflichen Untersuchungen und Eingriffen. *Deutsche med. Wochenschrift* 1895. Nr. 51.

Ahlfeld u. Vahle, Die Wirkung des Alkohols bei der geburtshilflichen Desinfektion. *Ebenda* 1896. Nr. 6.

Börnstein, Versuche über die Möglichkeit, infizierte Hände durch einfache Verfahren zu desinfizieren. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXIX.

v. Brunn, Neuere Bestrebungen zur Verbesserung der Vereinfachung der Hautdesinfektion. *Münchener med. Wochenschrift* 1908. Nr. 17.

Bürgi, Chemische Desinfektionslehre. Kolle-Wassermann. Bd. III. 1913. 2. Aufl.

Flügge, Einige Vorschläge zur Verbesserung von Desinfektionsvorschriften. *Diese Zeitschrift* Bd. L.

Derselbe, *Grundriß der Hygiene.* 1915. 8. Aufl.

Fürbringer u. Freyhan, Neue Untersuchungen über die Desinfektion der Hände. *Deutsche med. Wochenschrift* 1897. S. 6.

Gocht, Händedesinfektion ohne Seife. *Ebenda* 1916.

Gotschlich, Desinfektionslehre. Kolle-Wassermann. Bd. III. 1913. 2. Aufl.

Hansen, Über die tötende Wirkung des Äthylalkohols auf Bakterien und Hefen. *Centralbl. f. Bakt.* 1. Abt. Bd. XLV. 1908.

Heck, Prüfung der Wirksamkeit neuerer Alkohol-Desinfektionsmethoden der Hände in Laboratoriumsversuchen und bei Operationen. *Arbeiten aus d. Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.* 3. Heft.

Herff, Über den Wert der Heißwasseralkoholdesinfektion für die Geburtshilfe usw. *Ebenda* 1906. 30.

Derselbe, Wie ist der zunehmenden Kindbettfiebersterblichkeit zu steuern usw.? *Ebenda* 1907. 21.

Kolle-Hetsch, *Experiment. Bakteriologie u. Infektionskrankheiten.* Bd. I. 1911. 3. Aufl.

Krönig u. Blumberg, Vergleichende Untersuchungen über den Wert der mechanischen und Alkoholdesinfektion der Hände usw. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 29/30.

Küster, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung neuerer Händedesinfektionsmethoden. *Arbeiten aus d. Kais. Gesundheitsamt.* Bd. XLVIII.

Mikulicz, Die Desinfektion der Haut und Hände mittels Seifenspiritus. *Deutsche med. Wochenschrift* 1899. 24.

Paul u. Sarwey, Experimentaluntersuchungen über Händedesinfektion. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 28—30.

Seitz, Über Händeinfektion und -desinfektion. *Centralbl. f. Bakteriologie.* Bd. XXXVII.

Speck, Hygienische Händedesinfektion. *Diese Zeitschrift.* Bd. L.

Winkler, *Dissertation.* Marburg 1899.



Die Bestimmung der organischen Substanz bei Wasseruntersuchungen.

Von

Oberapotheker Dr. G. **Deutschland.**

Die Methode von Kubel zur Bestimmung der organischen Substanz im Wasser, welche die zu ihrer Oxydation erforderliche Menge Kaliumpermanganat angibt, hat das Mißliche, daß die Untersuchung einer Wasserprobe an verschiedenen Stellen erfahrungsgemäß zu oft sehr verschiedenen Resultaten führt. Dies liegt nicht so sehr daran, daß das Verfahren die Beachtung einer Reihe von Einzelheiten bei der Ausführung notwendig macht, als an der verhältnismäßig raschen Veränderlichkeit der benutzten Normallösungen und an der nicht vollkommenen Reinheit der zur Verfügung stehenden Schwefelsäure, welche der Wasserprobe zuzusetzen ist und oft selber eine beträchtliche Menge Permanganatlösung zur Entfärbung bringt. Die zur Erlangung einwandfreier Resultate nötige Ausschaltung dieser Fehlerquellen muß, besonders für die Verwendung im Felde, der Forderung größtmöglicher Einfachheit und der Benutzung keiner anderen als der schon vorhandenen Hilfsmittel genügen. Dies berücksichtigt die folgende Ausführung, welche auf Grund zweijähriger Versuche entstanden ist.[1]

1. Verfahren.

Die Untersuchung wird zweckmäßig mit Hilfe folgender Lösungen vorgenommen:

(A). n/10 Kaliumpermanganatlösung. Etwa 1·58 g Kaliumpermanganat werden in 500 g Wasser aufgelöst. Die Lösung wird in braunen Flaschen aufbewahrt.

(B). n/10 Oxalsäurelösung. Entweder Selbstherstellung durch Auflösen von 1·26 g in zugeschmolzener Glasröhre befindlicher Oxalsäure in 198·7 g Wasser; oder Bezug dieser oder der n/100 Lösung.

[1] Vgl. auch Pharmazeutische Zeitung, 62. Jahrgang, Nr. 17.

C. n/100 Kaliumpermanganatlösung. Bei Bedarf der Lösung werden genau 0·10 g kristallisiertes Kaliumpermanganat in 316·5 g Wasser aufgelöst.

Die Lösung (A) erlangt nach etwa 8tägigem Stehen eine hinreichende, lang andauernde Konstanz. Sie wird als Stammlösung aufbewahrt und zum Gebrauch wenigstens 5 g mit 45 g Wasser unter genauer Wägung gemischt. Auch bei (B) ist dieses Verfahren vorzuziehen. Dadurch entstehen die beiden Gebrauchslösungen A und B, mit welchen die Untersuchung in der üblichen Weise ausgeführt wird.

Zu diesem Zwecke werden 50 ccm der Wasserprobe mit 5 ccm der Lösung A unter Zusatz von 3 ccm verdünnter Schwefelsäure (1 + 5 Raumteile) 10 Minuten lang gekocht, worauf die Flüssigkeit mit 5 ccm der Lösung B versetzt und danach wieder von A so viel hinzugefügt wird, bis eine wenigstens 5 Minuten lang anhaltende, schwache Rötung eintritt. Die Menge der verbrauchten Normallösung A gibt dann einen Maßstab für den Gehalt des Wassers an organischer Substanz. Um die beiden Normallösungen aufeinander zu beziehen, wird die schwach gerötete, heiße Flüssigkeit aufs neue mit 5 ccm B und darauf mit so viel Lösung A versetzt, bis die schwache Rötung wieder eintritt.

Es genügt demnach, daß entweder der Titer von A oder von B bekannt ist. In den selteneren Fällen, wo beide ungewiß sind, wird die Vergleichslösung C gebraucht. Der schwach geröteten, noch heißen Flüssigkeit werden nochmals 5 ccm B und darauf so viel Lösung C zugesetzt, bis die schwache Rötung wieder erscheint. Dann läßt sich durch den bekannten Titer von C der Gehalt von A bestimmen.

Es entspreche 1 ccm der Lösung A dem Gehalt nach a ccm richtiger n/100 Permanganatlösung; 1 ccm C entspreche c ccm dieser Lösung; und 1 ccm B komme b ccm der n/100 Oxalsäurelösung gleich. Bezeichnet dann m die Gesamtmenge der bis zur Rötung der Probe verbrauchten Lösung A, m_0 (bzw. l_0) die zur Oxydation von 5 ccm B verbrauchte Menge von A (bzw. C), s den Permanganatverbrauch der zugesetzten 3 ccm verdünnter Schwefelsäure in Milligramm, schließlich K die gesuchte Menge Kaliumpermanganat in Milligramm, welche zur Oxydation der organischen Substanz in 100 g Wasser erforderlich ist, so ergibt sich diese aus der Formel

$$K = 0{\cdot}632\,(m - m_0)\,.\,a - s\ ,$$

wo

$$1)\ a = a\,, \quad 2)\ a = \frac{5}{m_0}\cdot b\,, \quad 3)\ a = \frac{l_0}{m_0}\cdot c\,,$$

und wo a aus 1) oder 2) oder 3) erhalten wird, je nachdem a oder b oder c bekannt ist.



Zur Ermittlung von s wird von zwei gleichen Wasserproben die eine unter Zusatz von 3 ccm, die andere mit 6 ccm verdünnter Schwefelsäure untersucht. Sind im ersten Falle m, im zweiten M ccm Permanganatlösung zur Oxydation verbraucht, so ist

$$s = 0\cdot632\,(M - m)\,.\,a\ ,$$

wo a, wenn unbekannt, vorläufig gleich 1 gesetzt werden kann. Zweckmäßig werden etwa 200 g verdünnte Schwefelsäure hergestellt, deren Permanganatverbrauch s in zwei- oder mehrmaliger Untersuchung ein für allemal bestimmt ist.

Die Ermittlung der Unbekannten K ist somit auf diejenige von a zurückgeführt.

1). Hat sich der Titer a der Lösung A nach den letzten Bestimmungen genügend konstant gezeigt, so ist K sofort zu erhalten. Eine weiter unten erwähnte geringe Veränderlichkeit von a kommt gewöhnlich nicht in Betracht.

2). Eine derartige Bestimmung von a wird durch die Lösung B ermöglicht, wenn diese den richtigen Titer hat, also $b = 1$ ist. Dies ist gewöhnlich der Fall, wenn von einer flockenfreien Stammlösung (B) ausgegangen wird.

3). Ist es nötig, a neu zu bestimmen oder zu kontrollieren, ohne daß b bekannt ist, so wird auf die Vergleichslösung C zurückgegangen, deren Titer c als der einer frischen Normallösung offenbar 1 sein muß. Die Größen m_0 und l_0 werden hier am besten doppelt bestimmt.

In Wirklichkeit ist c (abgesehen von Einflüssen, die im nächsten Abschnitt erwähnt werden) etwas kleiner als 1. Der Grund dafür, daß die frisch angefertigte Permanganatlösung einen zu schwachen Titer hat, liegt einerseits in der Beschaffenheit des Kal. permang. des D. A. 5, dessen Benutzung eine Verringerung c_1 des Titers um 2 (bis 3) Proz. mit sich bringt, anderseits darin, daß das verfügbare, zur Lösung verwendete destillierte Wasser selber eine gewisse Menge Permanganatlösung entfärbt. Brauchen 50 ccm Wasser J_0 ccm n/100 Permanganatlösung oder J ccm einer mit diesem Wasser hergestellten n/100 Lösung zur Oxydation, so bestehen für die Verringerung c_2 des Titers die Beziehungen

$$c_2 = 0\cdot02\,J_0 = \frac{0\cdot02\,J}{1 + 0\cdot02\,J} = 1 - \frac{J_0}{J}\ .$$

Demnach wird beispielsweise bei einem Permanganatverbrauch des Wassers von $J_0 = 2$ ccm die Normallösung um 4 Proz. zu schwach. Diese Abnahme tritt jedoch allmählich ein. Nach der folgenden Tabelle ist $c_2 = 0\cdot00$ zu setzen, bis 1 Tag seit der Herstellung verstrichen ist; während des 2. Tages ist $c_2 = 0\cdot02$; am Beginn des 3. ist der (fettgedruckte) konstante



Wert 0·04 erreicht. Bei den hier zu erwartenden Beträgen ($J_0 = 0·5$ bis 1 ccm) kann man mit einer Konstanz der Lösung von einigen Wochen rechnen, nach der eine teilweise Zersetzung beginnt. Der Titer c ergibt sich aus

$$c = 1 - c_1 - c_2 = 0·98 - c_2 .$$

Aus demselben Grunde ändert sich auch der Titer a der Lösung A. Ist er am Tage der Herstellung zu a_0 gefunden, so beträgt er an den folgenden Tagen

$$a = a_0 - c_2 ,$$

wo c_2 der Tabelle zu entnehmen ist.

Zweckmäßig werden A und C am Tage der Herstellung benutzt, und ihre Titer auf ihn bezogen. Wegen der Kleinheit der Korrektion c_2 genügt es, das destillierte Wasser nur in größeren Zwischenräumen zu untersuchen und c_2 unter Umständen ganz zu vernachlässigen.

J_0	0	1	2	3	ccm
J	0	1·0	2·1	3·2	ccm
c_2	**0·00**	0·00	0·00	0·02	1. Tag
		0·02	0·02	0·04	2. „
			0·04	**0·06**	3. „

Sind Wasseruntersuchungen sehr selten auszuführen, so wird man von der Verwendung zweier Permanganatlösungen absehen und bei Bedarf entweder 1a) eine frische n/100 Lösung herstellen, deren Titer $a = 0·98 - c_2$ ist, oder 2a) eine beliebige Permanganatlösung verwenden, wenn die Oxalsäurelösung richtig ist. In diesem Fall ist $a = 5/m_0$.

2. Ausführung.

Außer der angegebenen Veränderlichkeit der Normallösungen sind für ihren Gehalt in geringer Weise noch andere Abhängigkeiten maßgebend. Die zur Abmessung der Lösungen dienenden Büretten oder Pipetten müssen derart miteinander verglichen sein, daß 5 ccm in beiden Fällen den gleichen Raum einnehmen, und daß die angezeigten den wirklichen Raummengen entsprechen, was durch Wägung mit destilliertem Wasser summarisch festgestellt werden kann. Eine merklich verschiedene Graduierung der beiden Geräte kommt nicht selten vor. Der Übergang von der Wägung bei Herstellung der drei Lösungen zur Messung bei ihrer Verwendung hat keinen merklichen Einfluß auf das Resultat. Natürlich können auch die etwa vorhandenen kontrollierten Meßgefäße zur Bereitung der Lösungen benutzt werden.

Im Gegensatz zu den nach einer Richtung wirkenden systematischen Abweichungen des Titers der Lösungen stehen seine zufälligen Fehler, welche von der Ungenauigkeit der Wägungen bei ihrer Herstellung herrühren. Von den Gebrauchslösungen A und B werden, soweit es auf ihren Titer ankommt, zweckmäßig nicht weniger als 50 g (bei einer Bestimmung von *a* 100 g) hergestellt, da dann der Titer nicht um mehr als 2 Proz. (1 Proz.) fehlerhaft wird. Bei der Vergleichslösung C ist die Anfertigung der angegebenen Menge notwendig, da 0·10 g auf geeigneter Handwage genau gewogenes Kaliumpermanganat einen Fehler bis zu etwa 2 mg haben, der Titer von C also um 2 Proz. falsch sein kann.

Wie sich zeigen wird, überschreitet der Fehler von K diese Grenzen erheblich. Das kommt daher, daß sich bei Ausführung seiner Bestimmung verschiedene störende Einflüsse geltend machen, welche auch durch folgende Maßnahmen nur teilweise zu beseitigen sind. Die zunächst notwendige Reinigung des Kochkolbens erfolgt am besten in derselben Weise, wie die Untersuchung einer Wasserprobe vor sich geht, so daß die Reinigungsflüssigkeit schließlich die unter 1. genannte schwache, bleibende Rötung besitzt. Beim Kochen der Wasserprobe, deren Dauer genau einzuhalten ist, muß stets Permanganat in hinreichendem Überschuß, also eine kräftige Rötung vorhanden sein. Die verbrauchte Permanganatmenge läßt sich um so genauer ermitteln, je geringer nach dem Titrieren der Grad der Rötung ist, die allerdings 5 Minuten lang anhalten soll. Die Schätzung der Rotfärbung fällt bei künstlicher Beleuchtung anders aus als bei Tageslicht. Das Auftreten einer gelblichen Färbung beim Vergleich der Normallösungen kann zu unrichtigen Ergebnissen führen. Eine Oxalsäurelösung, welche Flocken enthält, ist filtriert verwendbar. Eine Permanganatlösung mit völliger Trübung, die selten vorkommt, ist nicht brauchbar.

Auf Grund zahlreicher, absichtlich nicht besonders sorgfältig ausgeführter Untersuchungen, die in der genannten Weise und unter Beachtung der erwähnten Maßnahmen angestellt waren, ergaben sich für die einzelnen Bestimmungen folgende durchschnittliche Fehler, die ihren Genauigkeitsgrad erkennen lassen. Der durchschnittliche Fehler beträgt für

den Titer der Vergleichslösung	1 Proz.
eine Bestimmung von l_0 oder m_0	0·05 ccm
,, ,, von $K + s$ mit B bzw. C 0·11 bzw.	0·14 ,,
,, doppelte Bestimmung von s	0·11 ,,
,, Bestimmung von K . . . . 0·16 bzw.	0·18 ,, ,

wenn man auch s und K in ccm der n/100 Lösung ausdrückt. Als Höchstfehler kann etwa das Doppelte des durchschnittlichen angenommen



werden. Der Fehler von s läßt sich durch mehrfache Bestimmung der Größe verkleinern. Jedenfalls sind diese zufälligen Abweichungen sehr klein im Verhältnis zu den systematischen Fehlern, welche durch Nichtberücksichtigung des Permanganatverbrauches der Schwefelsäure, des unrichtigen Titers der Gebrauchslösungen und der anderen aufgeführten Gesichtspunkte entstehen können.

3. Beispiele.

Zur gleichzeitigen Feststellung des Permanganatverbrauches der verdünnten Schwefelsäure und des für die Lösungen benutzten dest. Wassers ist dieses unter Zusatz von 3 ccm, und eine zweite Probe mit 6 ccm Schwefelsäure untersucht. Im ersten Fall wurden $5 + 1 \cdot 2$, im zweiten $5 + 1 \cdot 8$ ccm einer frischen Permanganatlösung verbraucht, deren Titer nach 1a) zu $a = 0 \cdot 98$ zu setzen ist, und von welcher $4 \cdot 8$ ccm zur Oxydation von 5 ccm Oxalsäurelösung nötig waren. Es ergibt sich

$$s = 0 \cdot 632 \,.\, (6 \cdot 8 - 6 \cdot 2) \,.\, 0 \cdot 98 = 0 \cdot 632 \,.\, 0 \cdot 6 = 0 \cdot 37 \text{ mg},$$

$$J_0 = K/0 \cdot 632 = (6 \cdot 2 - 4 \cdot 8) \,.\, 0 \cdot 98 - 0 \cdot 6 = 0 \cdot 8 \text{ ccm},$$

welcher Wert auch aus der zweiten Bestimmung folgen muß.

1). Zur Rötung der Wasserprobe sind $5 + 1 \cdot 3$ ccm der Lösung A verbraucht, und von dieser $5 \cdot 1$ ccm zur Oxydation von 5 ccm der Lösung B nötig, deren Gehalt fraglich ist. Dagegen war der Titer der frischen Lösung A wiederholt zu $a = 0 \cdot 94$ bestimmt worden. Es ergibt sich

$$K = 0 \cdot 632\,(6 \cdot 3 - 5 \cdot 1) \,.\, 0 \cdot 94 - 0 \cdot 37 = 0 \cdot 34 \text{ mg}.$$

Es haben daher 100000 Teile Wasser $0 \cdot 34$ Teile Kaliumpermanganat zur Oxydation verbraucht.

2). Zur Rötung der Wasserprobe sind $5 + 4 \cdot 0$ ccm der Lösung A verbraucht, und von dieser $5 \cdot 3$ ccm zur Oxydation von 5 ccm der Lösung B nötig. Deren Gehalt ist wegen frischer Herstellung der Lösung zu $b = 1$ anzusetzen. Es ergibt sich

$$K = 0 \cdot 632\,(9 \cdot 0 - 5 \cdot 3) \,.\, \frac{5}{5 \cdot 3} - 0 \cdot 4 = 1 \cdot 8 \;.$$

3). Zur Rötung der Wasserprobe sind $8 + 3 \cdot 2$ ccm der Lösung A verbraucht, und von dieser (nach doppelter Messung) $5 \cdot 2$ ccm zur Oxydation von 5 ccm der Lösung B nötig, deren Gehalt fraglich ist. Da A geprüft werden muß, wird die Lösung C frisch hergestellt und (durch zweimaliges Titrieren) gefunden, daß von ihr $5 \cdot 0$ ccm zur Oxydation von 5 ccm B erforderlich sind. Da hier $c = 0 \cdot 98$, so ergibt sich

$$K = 0 \cdot 632\,(11 \cdot 2 - 5 \cdot 2) \,.\, \frac{5 \cdot 0}{5 \cdot 2} \,.\, 0 \cdot 98 - 0 \cdot 4 = 3 \cdot 2 \;.$$



Die Lösung C würde am nächsten Tag (wegen $J_0 = 0 \cdot 8$) den konstanten Titer $0 \cdot 96$ und der Titer von A, der zu $a = \frac{5 \cdot 0}{5 \cdot 2} . 0 \cdot 98 = 0 \cdot 94$ bestimmt war, den konstanten Wert $0 \cdot 92$ erlangen.

Vermittelst der in Abschnitt 1 für die Titer a, b, c angegebenen Beziehungen kann man den einen aus dem anderen erhalten. So ist in

1) $a = 0 \cdot 94$, $b = 0 \cdot 96$; 2) $a = 0 \cdot 94$, $b = 1$; 3) $a = 0 \cdot 94$, $b = 0 \cdot 98$, $c = 0 \cdot 98$.

4. Ergänzungen.

Häufig wird die Untersuchungsmethode nach Kubel in der Weise ausgeführt, daß 100 (statt 50) ccm Wasser mit 5 (statt 3) ccm verdünnter Schwefelsäure und 10 (statt 5) oder mehr ccm Permanganatlösung untersucht, und von der Oxalsäurelösung jedesmal 10 (statt 5) ccm zugefügt werden. Wenn an Stelle von m, m_0, l_0, s, J_0, J diesen Mengen die Größen m', m_0', l_0', s', J_0', J' entsprechen (wobei $m' = 2\,m + 2 \cdot 11\,s/a$, $m_0' = 2\,m_0$, $l_0' = 2\,l_0$, $J_0' = 2\,J_0$, $J' = 2\,J$, $s' = {}^5/_3\,s$ ist), so bestehen statt der obigen die Beziehungen

$$K = 0 \cdot 316\,(m' - m_0') \, . \, a - s' \, ,$$

wo 1) $a = a$, 2) $a = b \, . \, 10/m_0'$, 3) $a = c \, . \, l_0'/m_0'$
und

$$s' = 0 \cdot 316\,(M' - m') \, . \, a \, ,$$

indem M' 10 ccm verdünnter Schwefelsäure entspricht. Der veränderliche Teil c_2 der Titer a und c kann aus dem Permanganatverbrauch J_0' von 100 ccm Wasser auch hier nach der angegebenen Tabelle ermittelt werden, da $J_0 = {}^1/_2\,J_0'$. Die Ausführung und Auswertung der Methode bleiben sich im übrigen völlig gleich.

Im folgenden ist ein Beispiel für die Berechnung von K aus einer mit den geänderten Mengen angestellten Untersuchung angegeben (welches dem Beispiel 3) genau nachgebildet ist):

Die gleichzeitige Feststellung des Permanganatverbrauches s' von 5 ccm der verdünnten Schwefelsäure und von 100 ccm des für die Lösungen benutzten destillierten Wassers ergab:

$$s' = 0 \cdot 62\,\text{mg}, \quad J_0' = K / 0 \cdot 316 = 1 \cdot 6\,\text{ccm}.$$

Zur Rötung der Wasserprobe sind $15 + 8 \cdot 2$ ccm der Lösung A verbraucht und von dieser (nach doppelter Messung) $10 \cdot 4$ ccm zur Oxydation von 10 ccm der Lösung B nötig, zu deren Oxydation anderseits (als Ergebnis

zweimaligen Titrierens) 10·0 ccm der frischen Lösung C erforderlich sind. Da hier $c = 0{\cdot}98$, so ergibt sich

$$K = 0{\cdot}316\,(23{\cdot}2 - 10{\cdot}4)\,.\,\frac{10{\cdot}0}{10{\cdot}4}\,.\,0{\cdot}98 - 0{\cdot}6 = 3{\cdot}2\ .$$

Die Lösung C würde am nächsten Tag (wegen $J_0 = {}^1/_2\,J_0' = 0{\cdot}8$) den konstanten Titer 0·96; der Titer von A, der zu $a = \frac{10{\cdot}0}{10{\cdot}4}\,.\,0{\cdot}98 = 0{\cdot}94$ bestimmt war, den konstanten Wert 0·92 erlangen.

Bei der nach Kubel-Tiemann benannten Methode wird statt der zur Oxydation erforderlichen Kaliumpermanganatmenge K die entsprechende Sauerstoffmenge O in Milligramm gesucht. Da 1 Liter n/1 Oxalsäurelösung durch 8 g Sauerstoff oxydiert wird, so ergibt sich

$$O = J_0'\,.\,0{\cdot}08 = K\,.\,0{\cdot}253\ ,$$

und im obigen Beispiel ist

$$O = 0{\cdot}8\ \text{mg}\ .$$



[Aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.]
(Direktor: Professor Dr. Kolle.)

Beiträge zum Nachweis der Pestbazillen in Rattenkadavern mittels der Thermopräzipitationsreaktion.[1]

Von

Dr. **A. Döll** und Dr. **Ch. Warner**.

Die bisherigen Methoden des einwandfreien Pestnachweises im Rattenkadaver, wie er von besonderer Wichtigkeit für die Schiffshygiene ist, unterliegen vielartigen technischen Schwierigkeiten, die unter Umständen ihre Anwendung ganz verunmöglichen können oder sie zeitlich beschränken. Der Nachweis mit Hilfe der Spezifizitätsreaktion erfordert die vorherige Reinzüchtung der für die Agglutination zu verwendenden pestverdächtigen Kulturen, und der Tierversuch, entweder für sich allein als Nachweis verwendet oder zur Anreicherung und zur Erlangung von Reinkulturen eingeschaltet, ist nur möglich bei Erhaltung der Lebensfähigkeit und einem gewissen Virulenzgrad der Bazillen in den zur Untersuchung gelangenden Kadavern. Es sind dies bei der relativ großen Labilität der Pestbazillen insbesondere gegenüber hohen Temperaturen in heißen Ländern und eventueller stark vorgeschrittener Mumifikation oder Fäulnis zur Untersuchung gelangender Pestkadaver schwerwiegende Momente (Dunbar und Kister, und Schumacher).

Ein Nachweis, der von all diesen Umständen unabhängig macht, erschien in der von Ascoli für den Nachweis von Milzbrand begründeten Methode geboten. Unseren eigenen, auf Veranlassung und unter Leitung des Direktors des Instituts zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, Herrn Prof. Dr. W. Kolle, unternommenen Untersuchungen lag die Aufgabe zugrunde, in Erfahrung zu bringen, inwieweit diese Methode mit Vorteil für Pest und pestverdächtige Leichenteile verwendbar ist.

[1] Die Arbeit wurde im Juli 1914 abgeschlossen; die Drucklegung wurde bis heute durch den Krieg verhindert.



Die Untersuchungen waren schon in vollem Gange, als im September 1913 die Arbeit von Piras über ein gleiches Thema im „Zentralblatt für Bakteriologie“ erschien; sie wurden in der begonnenen Weise weitergeführt. Piras' Resultate sollen weiter unten noch im Vergleich zu unseren Erfahrungen besprochen werden.

Ascolis Methode besteht im wesentlichen darin, hochwertiges Milzbrandserum mit einem Dekokt von Gewebe milzbrandverdächtiger Tiere zusammenzubringen, wobei das Auftreten eines Präzipitationsringes als Beweis für das Vorhandensein von Milzbrand angesehen wird. Das Dekokt wird dabei hergestellt durch Emulgieren der Gewebe in physiologischer Kochsalzlösung, Erhitzen im kochenden Wasserbad während weniger Minuten und nachfolgende Filtration. Bei diesem Prozeß tritt fast völlige Entfärbung ein, und von dem Eiweiß wird ein Teil durch Koagulation aus dem Extrakt entfernt, ohne daß die mit dem Extrakt vorzunehmende Reaktion dadurch irgendwelche nennenswerte Einbuße erleidet, eine Tatsache, welche auf die außerordentliche Resistenz der hier in Betracht kommenden Bakterienantigene gegenüber Hitze zurückzuführen ist (Nicolle, Pick). Ascoli hat folgendes festgestellt:

1. Ein aus mit Milzbrand infizierten Organen hergestelltes Extrakt wird durch hochwertiges Milzbrandserum in gleicher Weise präzipitiert, wie Milzbrandbazillenextrakt.[1]

2. Diese Präzipitation ist spezifisch.

3. Die Präzipitation ist noch erkennbar selbst bei Verwendung von Extrakten aus Organen, welche mehr oder weniger erheblich in Verwesung übergegangen sind, so daß der Nachweis mittels der üblichen bakteriologischen Methoden nicht mehr möglich ist.

4. Die Reaktion kann trotz des Vorhandenseins von Milzbrand negativ ausfallen, wenn zur Zeit des Todes die Anzahl der Bazillen sehr gering war.

Eigene Versuche.

Technik. Bei der vorliegenden Arbeit diente die von Ascoli angegebene Technik im allgemeinen als Richtschnur. Die Organe der an Pest verendeten Tiere (Herz, Milz, Leber und, wo vorhanden, Drüsen, als hauptsächlichste Ablagerungsstätte für die Bakterien) wurden nach vorheriger mikroskopischer Untersuchung, Anlegen von Kulturen auf Bouillon und Agar und Überimpfung auf Tiere zerkleinert und mit steriler physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von ungefähr 1 g Organ zu 4—5 ccm NaCl-Lösung mehrere Stunden lang im Schüttelapparat



geschüttelt. Diese Suspension wurde in einem geeigneten Glase 5 Minuten lang der Einwirkung des kochenden Wasserbades ausgesetzt, danach abgekühlt und durch ein doppeltes Papierfilter, wenn nötig mehrmals, filtriert, bis zur Erzielung eines ganz klaren oder höchstens noch schwach opalisierenden Filtrats. Die Präzipitation wurde hiermit ebenfalls nach Ascolis Angaben mittels der Ring- oder Schichtungsmethode ausgeführt.

Mit Hilfe einer zu einer feinen Kapillare ausgezogenen Glaspipette wurden gleiche Teile (etwa 0·25 ccm) Extrakt und Serum nacheinander vom Boden her in kleine, 7 cm hohe, 4—5 mm weite, an der unteren Seite plan zugeschmolzene Glasröhrchen geschichtet, wobei sich durch die Verschiedenheit der spezifischen Gewichte der beiden Flüssigkeiten die Berührungsfläche des überlagernden leichteren Extrakts gegenüber dem im unteren Teil des Röhrchens verbleibenden Serum scharf abgrenzt. Bei Gegenwart des spezifischen Antigens im Extrakt entsteht dann an eben dieser Berührungsfläche der typische weißliche Präzipitationsring. Die Präzipitationsröhrchen wurden auf einem eigens zu diesen Versuchen hergestellten schwarzen Holzgestell, das zur Regulierung der Lichtverhältnisse mit einem verstellbaren schwarzen Schirm versehen war, alle in gleicher Horizontale fixiert.

Zu unseren Versuchen wurden gewöhnliche weiße Laboratoriumsratten verwendet, die mit $^1/_5$—$^1/_{10}$ Normalplatinöse 24—28stündiger Schrägagarkulturen zweier verschiedener Peststämme aus Petersburg und aus Bombay (Schottelius) infiziert wurden, einer Dosis, die in einem Zeitraum von 2 bis 5 Tagen den Tod der Tiere herbeiführte. Die Sera, welche für die Versuche zur Verwendung kamen, waren das im Schweizerischen Serum- und Impfinstitut u. a. mit den genannten, sowie anderen seit über 10 Jahren in diesem Institut fortgezüchteten Stämmen hergestellte polyvalente Pestserum und ein Gemisch eben dieses Berner Pestserums mit Kronstadter Pestserum. Geringe Abweichungen von dieser angegebenen Technik, wie sie sich im Verlaufe der Arbeit aus diesem oder jenem Grunde als zweckmäßig oder notwendig erwiesen, finden an den entsprechenden Stellen Erwähnung.

Die Spezifizität der Reaktion. Kraus fand, daß Pestserum in Extrakten authentischer Pestbazillen eine typische Präzipitation hervorruft, die als spezifisch bezeichnet werden muß, da er sie bei Verwendung von Typhusbazillen und Choleravibrionen nicht auftreten sah. Negativ fiel fernerhin in Versuchen von Zlatogoroff die Reaktion gegenüber dem den Pestbazillen bezüglich ihrer Morphologie und Pathogenität außerordentlich nahestehenden Arten, der Hühnercholera, der Schweineseuche,



dem Bacillus septicaemiae (Koch, Gaffky) und dem Pfeifferschen Pseudotuberkulosebacillus, aus. Mc Conky hingegen konstatierte gegenüber dem letztgenannten Bacillus deutlich erkennbare Präzipitation.

Kolle und Otto prüften 50, Zlatogoroff 22 aus den verschiedensten Pestepidemien provenierende Peststämme, deren Extrakte ausnahmslos mit den von ihnen verwendeten Seris typische Präzipitation ergaben.

Unsere eigenen Resultate, welche sich ebenfalls mit der Frage der Spezifizität der Präzipitationsreaktion befaßten, sind in Tabelle A. niedergelegt. In jedem der vorliegenden Fälle wurde der Versuch in doppelter Form ausgeführt:

a) mit Organextrakt, hergestellt in der oben beschriebenen Weise, und zwar aus Organen, in denen die spezifischen Infektionserreger zuvor bakteriologisch einwandfrei in namhafter Menge festgestellt waren;

b) mit Filtraten aus reinen Bakterienaufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung;

c) mit Extrakten aus normalen Organen.

Die Bakterienextrakte wurden dabei so hergestellt, daß 48stündige Agarkulturen mit 6 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, während 2 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt, darauf 5 Minuten lang der Einwirkung des siedenden Wasserbades ausgesetzt und schließlich zur Erzielung vollkommen wasserklarer Filtrate durch Silberschmidtsche Tonfilter filtriert wurden. Bei Verwendung älterer Pestkulturen konnten wir die Wahrnehmung von Kraus, der 14 bis 30 Tage alte Pestkulturen filtriert und auch da noch sehr intensive Präzipitation feststellen konnte, bestätigen. Bouillon als Extraktionsmedium wurde indessen dabei verworfen, da sie in ihrem spezifischem Gewicht den Bakterienextrakten so nahestehend gefunden wurde, daß eine scharfe Berührungsfläche nicht mehr gut zu erreichen war, und daher die Beurteilung des positiven oder negativen Ausfalles der Reaktion erheblich litt.

Unseren Versuchen lief eine Kontrolle mit Normalserum und dem entsprechenden Filtrat parallel, und außerdem wurde das Pestserum von Zeit zu Zeit mit ausgewertetem Pestbakterienextrakt frisch kontrolliert.

Die Versuche wurden bei Zimmertemperatur von 18 bis 22° C ausgeführt unter 20 Minuten langer Beobachtung. Danach wurden die Ergebnisse abermals nach 16stündigem Stehen kontrolliert. Die Resultate sind in folgender Weise in die einzelnen Tabellen eingetragen, wobei die einzelnen Bezeichnungen die folgenden Werte bedeuten:

+++ = kräftiger flockiger Ring innerhalb 15 Minuten, innerhalb 16 Stunden sich zu einem festen Niederschlag absetzend.



++ = Noch deutlich konturierter Ring, weniger kompakt innerhalb 15 Minuten, innerhalb 16 Stunden sich zu einem Niederschlag verdichtend.

\+ = Leichte Wolke, ohne scharfe Kontur innerhalb 15 Minuten; nach 16 Stunden deutlicher Niederschlag.

± = Leichtes Wölkchen innerhalb 15 Minuten, nach 16 Stunden kein Niederschlag mehr zu erkennen.

— = Vollkommen negative Reaktion.

Tabelle A.

Bacterium	Bakterienextrakt + Normalserum	Bakterienextrakt + Pestserum	Organextrakt + Normalserum	Organextrakt + Pestserum
Normale Organe			—	—
Bac. pestis (1)	—	+++	—	+++
„ „ (2)	—	+++	—	++
Bact. coli murium (isoliert aus normalen Rattenfäzes)	—	+		
Saprophyt aus Rattenkadaver isoliert	—	+		
Bac. Gallinarum:				
1. vom Kralschen Museum in Wien	—	±		
2. von L. W. Gans in Frankfurt .	—	±		
Bac. suisepticus:				
1. vom Kralschen Museum in Wien	—	±	—	±
2. von L. W. Gans in Frankfurt .	—	±	—	±
Bac. dysenteriae	—	±	—	—
Bac. Typhi	—	+	—	—
Diplococcus pneumoniae	—	±	—	—
Bac. paratyphi B.	—	±	—	—
Bac. paratyphi Danysz	—	—	—	—
Bacillus pseudotuberculosis rodentium Pfeiffer	—	±	—	—

In denjenigen Fällen, in denen Pestbazillenextrakt mit spezifischem Serum zur Verwendung kam, erschien die Reaktion stets sofort als deutlich abgegrenzter, bläulichweißer Ring an der Berührungsfläche der beiden übereinandergeschichteten Flüssigkeiten, der an Intensität innerhalb der ersten 15 bis 20 Minuten zunahm, um nach 16 Stunden sich als fester Niederschlag am Boden des Versuchsröhrchens abzusetzen, während sich an der Schichtfläche ein zweiter, nicht scharf umschriebener, flockiger Ring wahrnehmen ließ. Bei Verwendung von Normalserum mit Pestextrakt trat

während 20 Minuten keinerlei Präzipitation ein. Nur ein- oder zweimal konnte nach 16 Stunden eine leichte Trübung ohne deutliche Flockenbildung konstatiert werden. Auch physiologische Kochsalzlösung, wie sie zum Extrahieren der Bakterien und der Organe zur Benutzung kam, gab keinerlei Trübung beim Überschichten mit Pestserum; ein Versuch, der als Kontrolle ebenfalls von Wichtigkeit erschien.

Die Reaktion in Extrakten aus verwesenden Kadavern.

Die Versuche sind in drei Serien angeordnet, in denen je die Behandlung des Kadavers eine andere war.

Serie I. Die Kadaver wurden ungeöffnet mit feuchter Erde bedeckt und in mit einem Drahtnetz verschlossenen Gläsern in einem Keller bei 10 bis 18° C gehalten. Nach verschiedenen Zeiten wurden Kadaver herausgenommen, die Organe unter sterilen Kautelen entnommen und zu den nachfolgenden Versuchen verwendet. Gleichzeitig wurden Meerschweinchen mit Material aus Leber und Milz nach jeweils in Tabelle B. aufgeführten Methoden infiziert.

Unter diesen sieben grundlegenden Versuchen trat bei einem Kadaver (7), obgleich trotz äußerst vorgeschrittenen Verwesungsprozesses noch lebende, virulente Pestbazillen nachgewiesen werden konnten, doch keine Präzipitation ein. Ein 29 Tage alter Kadaver (5) reagierte deutlich positiv, während zwei 10 Tage alte (3 und 4) und ein 39 Tage alter (6) keine Reaktion zeigten. Alle drei Kadaver (1, 2 und 5), welche positive Präzipitation zeigten, stimmten auch im positiven Ausfall der Impfung überein.

Obgleich nun in allen drei Fällen, die positive Präzipitation ergaben, die Tierimpfung ebenfalls positiv ausfiel, ließ sich doch nicht überall das Vorhandensein von Pestbazillen mit Sicherheit aus den Ausstrichpräparaten nachweisen. Aus der Tatsache aber, daß eine Koinzidenz zwischen dem positiven Ausfall der Präzipitation und dem Ausfall der Tierimpfung, wenigstens in drei von vier Fällen dieser in Tabelle B. aufgeführten Versuche besteht, könnte man versucht sein, den immerhin nicht wahrscheinlichen Grund dafür in der Virulenz der Bazillen zu erblicken, wenn nicht gerade im Fall 7 mit negativer Präzipitation die Virulenz am größten gewesen zu sein schiene, indem das zum Nachweis infizierte Meerschweinchen schon nach 4 Tagen gegenüber 5, 6 und 7 Tagen einging. Größere Wahrscheinlichkeit hatte die Vermutung, daß etwa die Anzahl der beim Tode vorhandenen Bazillen auf den Ausfall der Präzipitation von Einfluß sein könnte, worauf in diesen Versuchen die Aufmerksamkeit noch nicht gerichtet war.

Tabelle B.

Versuch	Tage in Erde	Grad der Verwesung	Ausstrich-präparat	Art der Infektion der Meerschweinchen	Wirkung der Infektion	Todesursache	Resultat der Thermopräzipitationsreaktion
1	8	beginnende	Zahlreiche Saprophyten. Pest +	Subkutane Injektion von aus Milz und Leber hergestellter Bouillonemulsion	† am 5. Tage	Pest +	++
2	8	„	Desgl.	Desgl.	† am 6. Tage	„ +	++
3	10	„	? Pest + ?	„	Noch nach 26 Tagen lebend und gesund	„ —	—
4	10	„	—	Einreibung der rasierten Bauchhaut mit Milz und Leber	Desgl.	„ —	—
5	29	mittelmäßige	—	Einnähen von erbsengroßen Stückchen Milz und Leber in Hauttaschen	† am 7. Tage	„ +	++
6	39	„	—	Desgl.	Noch nach 21 Tagen lebend und gesund	„ —	—
7	68	stark vorgeschrittene	—	„	† am 4. Tage	„ +	—

Serie II. Bei den folgenden Versuchen wurde ein genauer Vergleich angestellt, betreffend die Anzahl der Pestbazillen im Herzblut jedes einzelnen Tieres beim Tode. Zu diesem Zwecke wurden jeweils baldmöglichst nach eingetretenem Tode durch einen möglichst kleinen Schnitt durch die Brustwand ins Herz etwas Herzblut mit der Öse herausgeholt, auf einem Deckglas ausgestrichen und die Durchschnittszahl der in verschiedenen Gesichtsfeldern gefundenen polgefärbten Bazillen festgestellt. Die Resultate wurden folgendermaßen bezeichnet:

Wenige = weniger als 3, mehrere = zwischen 3 und 10, zahlreiche = mehr als 10 Bazillen in einem Gesichtsfeld.

Wie aus Tabelle D., die einen Vergleich zwischen der Anzahl der Bakterien in den verschiedenen Organen gibt, hervorgeht, wurde völlige Übereinstimmung in der Anzahl der Bakterien in Milz und Leber gefunden,

die auch annähernd korrespondiert mit der Zahl der im Kreislauf befindlichen; wogegen natürlich die Bubonen stets voll von Bakterien gefunden werden.

Bei der Untersuchung der Kadaver direkt nach dem Tode wurden diese zur Vertilgung eventuell im Fell vorhandenen Ungeziefers zuerst für einige wenige Minuten in Alkohol getaucht, den man vor Öffnung der Tiere dann erst gut wieder verdampfen ließ. Die danach zu weiteren Versuchen zurückgehaltenen Kadaver wurden mit trockenem Getreide bedeckt, in mit Drahtnetz verschlossenen Glastöpfen zur Beschleunigung des Verwesungsprozesses bei 28 bis 30° C aufbewahrt. Mit Ausnahme der beiden ersten Versuchsobjekte wurden die übrigen abwechselnd Freilufttemperaturen von bis —6° C und dann wieder bei Brutschrankwärme bis zu 37° C ausgesetzt, um bei der Labilität der Pestbazillen gegenüber größeren Temperaturschwankungen möglichst eine Sterilisierung zu erzielen.

In allen Ausstrichpräparaten der Organe ließen sich zahlreiche Saprophyten nachweisen, indessen weniger als in den aus Serie I. hergestellten. Von jedem Organ wurde ein Bouillonröhrchen und ein Schrägagar angelegt. Nach 24stündigem Wachstum im Brutschrank bei 30° C wurde die Kultur mikroskopisch untersucht, und wenn sich polgefärbte, gramnegative Bazillen zeigten, so wurde zur weiteren Sicherstellung des Befundes eine Agarplattenserie angelegt, die im Kühlschrank bei 6° C gehalten wurde. Nach 5 bis 7 Tagen, d.h. nach einer Zeit, nach der sich unter gleichen Verhältnissen Pestkulturen zu entwickeln pflegen, wurden die sich etwa zeigenden Kolonien untersucht. Alle diese Kulturen waren pestnegativ. In zweifelhaften Fällen wurde auch noch die Agglutinationsprobe herangezogen, die dann ebenfalls negativ ausfiel. Die Überimpfung von Organteilen wurde überall durch Einnähen derselben in Hauttaschen ausgeführt. Der Grad des Zerfalls der Kadaver ist in der Tabelle mit „beginnende“ und „vorgeschrittene“ Verwesung angegeben, wobei im ersteren Falle bei starkem Verwesungsgeruch die Organe noch leicht zu erkennen sind, während bei vorgeschrittener Verwesung die Weichteile nur noch schwer voneinander zu unterscheiden sind. In keinem Falle aber sind die Bubonen differenzierbar geblieben, eine mit dem von Zlatogoroff mitgeteilten übereinstimmende Wahrnehmung, wonach bei der Verwesung die Bubonen stets zuerst verschwinden, worauf dann unter den Organen die Milz folgt.

Von diesen in Tabelle C. aufgeführten 19 Fällen ergaben 13, also weitaus die Mehrzahl, positive Präzipitation, ein Fall war zweifelhaft und fünf Fälle ergaben negative Resultate. Während nun der Grad der Verwesung auf den Ausfall der Präzipitation von keinerlei Bedeutung zu sein



Tabelle C.

Versuch	Bazillenmenge im Blut zur Zeit des Todes	Zahl der Tage zwischen Versuch u. Exitus	Grad der Verwesung	Ausstrichpräparat	Kultur	Resultat der Meerschweinchenimpfung	Ausfall d. Thermopräzipitationsreaktion
1	wenig	8	schwach	—	—	†am 2. Tage	+
2	zahlreich	15	beginnend	—	—	—	+ +
3	wenig	21	„	—	—	—	—
4	zahlreich	21	„	—	—	—	+ +
5	„	25	vorgeschritten	—	—	—	+ + +
6	keine	25	„	—	—	—	—
7	wenig	28	beginnend	—	—	—	—
8	keine	28	„	—	—	—	—
9	mehrere	31	„	—	—	—	+
10	wenig	31	„	—	—	—	±
11	„	39	„	—	—	—	+
12	keine	39	„	—	—	—	—
13	zahlreich	43	„	—	—	—	+ +
14	mehrere	43	„	—	—	—	+
15	wenig	45	vorgeschritten	—	—	—	+
16	mehrere	45	„	—	—		+ +
17	wenig	49	„	—	—	—	+
18	zahlreich	49	„	—	—	—	+ +
19	mehrere	49	„	—	—	—	+

scheint, zeigen die Versuche aufs deutlichste den Einfluß der Anzahl der beim Tode der Tiere in ihrem Blute vorhanden gewesenen Bazillen. Alle fünf Fälle, in denen bei der Sektion zahlreiche Bazillen nachgewiesen waren, ergaben stark positive Präzipitation, und wo eine mittlere Anzahl von Bazillen unmittelbar nach dem Tode nachgewiesen war, fiel die Präzipitation immer noch deutlich positiv, in einem Falle sogar stark positiv aus. Bei den sieben Fällen, die nur wenig Bazillen aufgewiesen hatten, waren nur vier bezüglich der Präzipitation positiv, einer zweifelhaft und zwei ganz negativ, während endlich in den drei Fällen, in denen schon unmittelbar nach dem Tode keine Bazillen mehr nachweisbar waren, die Reaktion überall negativ ausfiel.

Serie III. Bei der dritten Versuchsreihe war die Behandlung unmittelbar nach dem Tode dieselbe wie bei Serie II., nur wurden die Kadaver so lange im Wärmeraum gelassen, bis sie vollständig mumifiziert waren. Organe waren naturgemäß nicht mehr zu unterscheiden, so daß zur Gewinnung von Versuchsmaterial lediglich der getrocknete Inhalt der oberen Hälfte des Abdomens und des Thorax ausgekratzt wurde.

In neun von 14 Fällen waren bei der Untersuchung unmittelbar nach dem Tode nur wenig Bazillen im Blute nachgewiesen worden, in einem war eine mittlere Zahl festgestellt, und in vier waren zahlreiche Bazillen gefunden worden. Einer dieser letzteren Fälle, wo der Kadaver 85 Tage alt war, ergab stark positive Präzipitation, die übrigen waren sämtlich negativ. Das Alter der Kadaver in dieser Serie variierte zwischen 71 und 100 Tagen, und dürfte aus diesen Versuchen nun doch ein gewisser Einfluß des Grades der Verwesung auf den Eintritt der Präzipitation hervorgehen. In praxi werden zuweilen derartig mumifizierte Kadaver eingeliefert, indessen handelt es sich da stets um eine Anzahl Tiere, unter denen man die passendsten für die Untersuchung herauswählen kann (Dunbar und Kister).

In dieser Serie stießen wir zum erstenmal auf die schon von Ascoli erwähnte Schwierigkeit bezüglich der Erlangung klarer Extraktfiltrate aus stark verwesten Gewebemassen. Selbst nach wiederholter Filtration oder Zentrifugierung blieben einige Extrakte opalisierend. Leichte Opaleszenz verschleiert nicht in allen Fällen die Reaktion, die Erzielung eines jeden Zweifel ausschließenden Filtrats durch vielfach wiederholtes Filtrieren hat indessen meist große Schwierigkeiten, da es sich oft nur um sehr geringe Flüssigkeitsmengen handelt, die zur Verfügung stehen. Die Filtration durch ein kleines Filter mit Asbest, in der Form, wie es dem kleinen von der Firma Gans in Frankfurt vertriebenen Ascolischen Anthrax diagnosticum beigegeben ist, führt hier meist zu guten Resultaten. Hat man nur opalisierende Extrakte zur Verfügung, so ist ein Kontrollversuch mit Extrakt allein auszuführen, um zu sehen, ob sich nach 16 Stunden ein Depot bildet oder nicht. Klare Extrakte werden mit größerer Sicherheit erzielt, wenn man nach dem Kochen vor der Filtration vollkommen abkühlt.

Die Reaktion in frischen Kadavern (bis 48 Stunden alt). Die ersten sechs Ratten wurden mit $^1/_{10}$, die Tiere 7 bis 12 mit je $^1/_5$ Normalöse 24 bis 48stündiger Agarkultur infiziert. Sie starben sämtlich im Zeitraum von längstens 48 Stunden an Pest. Auch wurden überall typische Bubonen gefunden, mit Ausnahme von einem einzigen Falle Nr. 11.

Nach vorheriger bakteriologischer Untersuchung in Klatschpräparaten wurden je von Blut, bzw. Herz, Leber, Milz und Bubonen Extrakte hergestellt. Die Resultate sind in Tabelle D. aufgeführt. Während die Extrakte aus Bubonen stets opalisierend waren, war dies bei denen aus Herz nur zuweilen der Fall. Piras will bei Verwendung von destilliertem Wasser an Stelle von physiologischer Kochsalzlösung klare Filtrate erzielt haben. Auch wir versuchten dies in Experiment 4 und 5, fanden indessen, daß



die Extrakte gleichwohl opalisierend ausfielen, und das Präzipitationsergebnis entschieden beeinflußt wurde.

Tabelle D.

Versuch	Herzblut		Bubo		Milz		Leber	
	Bazillenmenge	Präzipitation	Bazillenmenge	Präzipitation	Bazillenmenge	Präzipitation	Bazillenmenge	Präzipitation
1	wenig	—	zahlreich	+ +	wenig	+	wenig	—
2	keine	—	„	+ +	„	—	„	—
3	„	—	„	+ +	„	—	„	—
4[1]	mehrere	(+ +)	„	(+ +)	zahlreich	(+ +)	zahlreich	(+ +)
5[1]	wenig	(+ +)	„	(+ +)	wenig	(+ +)	mehrere	(+ +)
6	keine	—	„	—	„	+	wenig	—
7	wenig	—	„	+ +	mehrere	+	mehrere	+
8	mehrere	—	„	+ +	zahlreich	+ +	zahlreich	+ +
9	keine	—	„	+ +	wenig	—	wenig	—
10	wenig	—	„	+ + +	„	—	„	—
11	mehrere	—			zahlreich	+ +	zahlreich	+ +
12	wenig	—	„	+ +	mehrere	+	mehrere	±

Die Bubonen gaben in allen Fällen deutlich positive Resultate, mit Ausnahme eines einzigen Falles, wo die Schuld wohl einem technischen Fehler zugeschrieben werden muß, da zahlreiche Bazillen vorhanden gewesen. Die Milz reagierte positiv in sechs, die Leber in drei von zehn Fällen. Aus der Prüfung des relativen Bakteriengehaltes in den Organen geht hervor, daß ein Bakteriengehalt in Leber und Milz, groß genug, um positive Präzipitation zu ergeben, nur auftritt, wenn beim Tode Septikämie größeren oder geringeren Grades vorhanden war. Piras erwähnt von dieser Tatsache nichts, seine Tabellen zeigen überall positive Resultate. Jedenfalls konnten wir, wie aus unseren Tabellen B., C. und D. ersichtlich, feststellen, daß der Grad der Septikämie, trotz völliger Übereinstimmung der Versuche in bezug auf die Größe der Tiere und die Menge des verwendeten Infektionsmaterials, außerordentlich variierte.

Im Gegensatz zu uns hat Piras seine Extrakte mit destilliertem Wasser hergestellt. Die einzigen in Tabelle D. aufgeführten Versuche 4 und 5 wurden ebenfalls mit auf diese Weise gewonnenen Extrakten ausgeführt und ergaben trotz sehr verschiedenen Bakteriengehaltes im Gegensatz zur übrigen Versuchsreihe gleichmäßig starke Präzipitation mit Pestserum, reagierten dagegen negativ mit Normalserum. Ein Kontrollversuch

[1] Extrakte mit destilliertem Wasser hergestellt.

hierzu, angestellt mit reinem destillierten Wasser an Stelle des mit destilliertem Wasser hergestellten Extrakts ergab mit Pestserum ebenfalls Präzipitation, mit Normalserum erfolgte keine Präzipitation. Dieser unspezifische Ring verschwand indessen, ohne ein Depot zu bilden, innerhalb 24 Stunden, einem Zeitraum, den Piras verstreichen ließ, ehe er seine Resultate feststellte.

Schlußfolgerungen.

1. Die Thermopräzipitationsreaktion beim Aufeinanderwirken von Pestserum und Extrakt aus Pestbazillen oder Pestorganen ist spezifisch.

2. Die Thermopräzipitation kann daher für den Nachweis von Pest in Kadavern Verwendung finden. Das Eintreten einer deutlich positiven Reaktion (+++, ++, +) darf als sicherer Beweis dafür angesehen werden, daß die verwendeten Organe mit Pest infiziert waren, wenn neben den diesbezüglichen Versuchen gleichzeitig die folgenden Kontrollen ausgeführt werden:

A. Pestserum mit Extraktionsmedium (physiologische Kochsalzlösung) allein darf keine Präzipitationsringbildung ergeben.

B. Pestserum mit Pestbazillenextrakt oder Pestorganen (zur Prüfung des Serums) muß positive Reaktion ergeben.

C. Normalserum mit Extrakt (darf keinerlei Reaktion ergeben).

D. Stehenlassen des etwa opaleszierenden, zu untersuchenden Organextraktes für sich allein während 24 Stunden (darf keine Depotbildung ergeben).

3. Zweifelhafte Resultate ± lassen den betreffenden fraglichen Fall immerhin als suspekt erscheinen, während negative Resultate den Pestverdacht nicht mit Sicherheit ausschließen, da der augenblickliche oder seinerzeit vorhanden gewesene Bazillengehalt unter dem für den Eintritt der Ringbildung notwendigen Maße gelegen sein kann.

4. Aus diesem letztgenannten Grunde reicht die Methode nicht aus, um einen vollen Ersatz für die sonst gebräuchliche bakteriologische Prüfung zu bieten.

5. Im Hinblick auf ihre rasche Ausführbarkeit, Einfachheit, die Unabhängigkeit von klimatischen Einflüssen, wie sie auch immer auf die Verwesung der Kadaver einwirken mögen, stellt die Thermopräzipitationsreaktion jedenfalls eine nützliche und wertvolle Ergänzung der bisher gebräuchlichen bakteriologischen Methoden dar.



6. Bei Anwendung der Methode ist Rücksicht zu nehmen auf die bekannte verschiedene Verteilung der Bazillen in den Organen, entsprechend der Verschiedenheit der Formen der Pesterkrankung und ihrem Ausgang. Der Ausfall der Reaktion bei Verwendung von Buboextrakt wird, wenn es sich um Pest handelt, immer positiv sein, wogegen ein hier erzieltes negatives Resultat unbedingt gegen Pest spricht. Bezüglich der Sicherheit in der Stellung der Diagnose auf Grund der Thermopräzipitationsreaktion stehen der Verwendung des Buboextraktes die der Extrakte von Milz und Leber nahe; aber auch hier im allgemeinen nur bei akuten Fällen. In chronischen Fällen ist die Anzahl der Bazillen beim Exitus gewöhnlich spärlich, und läßt uns in diesen Fällen der Ausfall der Reaktion meist im Zweifel darüber, ob es sich um Pest handelt oder nicht.

Auf jeden Fall ist die ausgeführte Methode überall da zu empfehlen, wo die Untersuchung von Rattenkadavern häufig in Frage kommt, indem sie ohne Zweifel zur Sicherheit und Genauigkeit der Feststellung des Befundes einen wertvollen Beitrag zu liefern geeignet ist.

Literaturverzeichnis.

Ascoli, *Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. LVIII. 1911. — *Deutsche med. Wochenschrift.* Bd. VIII. 1911. — *Berliner tierärztliche Wochenschrift.* 1911.

Ascoli und Valenti, *Zeitschrift für Infektionskrankheiten der Haustiere.* Bd. VII.

Dunbar und Kister, *Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXVI.

Dieudonné und Otto, Kolle und Wassermann, *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.*

Kister und Schumacher, *Diese Zeitschrift.* Bd. LI.

Kolle und Otto, *Diese Zeitschrift.* Bd. XL. 1902.

Kraus, *Wiener klinische Wochenschrift.* 1897.

Mc Conkey, *Journal of Hygiene.* Vol. VIII.

Meyer, *Monatshefte für praktische Tierheilkunde.* Bd. XXIV.

Nicolle, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898.

Obermaner und Pick, *Wiener klinische Wochenschrift.* 1902.

Piras, *Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. LXXI.

Zlatogoroff, *Ebenda.* Bd. XXXVI. 1904. — *Ebenda.* Bd. XXXVII. 1904.



[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie zu Gelsenkirchen.]
(Direktor: Prof. Dr. med. Hayo Bruns.)

Über den Paratyphus A.

Im Anschluß an eine größere Paratyphus A-Epidemie von leichterem Charakter im Franzosengefangenenlager einer Zeche in G. im Sommer 1915.[1]

Von

Dr. med. **Heinrich Hennis,**
Assistenzarzt.

Das bisher seltene Vorkommen von Paratyphus A-Infektionen in Deutschland, sowie die verhältnismäßig geringe deutsche Literatur über den Paratyphus A veranlaßt mich, über eine größere Paratyphus A-Epidemie zu berichten, die unter dem Arbeitskommando einer Zeche in G. im Sommer 1915 auftrat. Ich glaube mich dazu um so mehr berechtigt, als Paratyphus A-Erkrankungen in Frankreich, besonders in den französischen Kolonien Nordafrikas, ferner in den englischen Kolonien Indiens gar nicht so selten sind und durch Soldaten und Kriegsgefangene auch leicht bei uns größeren Eingang finden können.

In einem kürzlich gegebenen Erlaß des Feldsanitätschefs wird darauf hingewiesen, daß an der Westfront in letzter Zeit Paratyphus A bei typhösen Erkrankungen wiederholt bakteriologisch festgestellt wurde, und daß diesem Vorkommen auch bei den bakteriologischen Untersuchungen in der Heimat Beachtung zu schenken ist.

Die hier zu beschreibende Paratyphus A-Epidemie trat im Juni und Juli 1915 unter den französischen Gefangenen in einem hiesigen Arbeitskommando auf und zeigte 29 Erkrankungsfälle.

---

[1] Da diese am 24. Dezember 1915 vollendete Arbeit aus äußeren Gründen erst jetzt in Druck erscheinen kann, veröffentlichte der Abteilungsvorsteher am Institut, Dr. med. Quadflieg, eine kurze Mitteilung über die Epidemie bereits in Nr. 6, Jahrg. 1916, der *Zeitschrift für Medizinalbeamte.*

Das Arbeitskommando bestand zur Zeit der Epidemie fast ausschließlich aus französischen Soldaten, die bei Arras gefangen genommen waren. Die Erkrankten gehörten mit wenigen Ausnahmen dem 70. (Garnison: Ille et Villaine) und 80. (Garnison Toulouse) Infanterieregiment an. Die Rekrutierungsgebiete des Regiments Nr. 70 sind die östlichen Provinzen, die des Regiments 80 die Pyrenäengebiete. Angeblich war den Soldaten über das Vorkommen von Typhus weder in den Garnisonen noch in den Rekrutierungsgebieten etwas Näheres bekannt. Die Gefangennahme war am 9. Mai 1915 erfolgt, am 13. Mai kamen die Soldaten im Gefangenenlager in Münster an. Hier blieben sie nur kurze Zeit bis zu ihrer Überweisung zu dem Gefangenenkommando in G., wo sie sämtlich bereits bis zum 2. Juni eingetroffen waren. Sie geben an, alle vor dem Ausrücken der Truppe 4 mal gegen Typhus geimpft und bis zu ihrer Gefangennahme gesund gewesen zu sein. Die Frage, ob unter den Truppen bei Arras Typhus vorgekommen sei, wurde von mehreren Soldaten bejahend beantwortet, dagegen von einem Unteroffizier, der sich möglicherweise dabei von Patriotismus bestimmen ließ, entschieden verneint. Auch von Typhuserkrankungen während ihres Aufenthaltes im Gefangenenlager in Münster war den Leuten nichts bekannt.

Die ersten 3 Fälle meldeten sich am 9. VI. 15 krank. Es folgten dann im Juni noch 11, im Juli 14 und am 11. VIII. die letzte Erkrankung.

Wenn man berücksichtigt, daß 8 bis 14 Tage nach Eintreffen auf der hiesigen Arbeitsstelle die ersten Erkrankungen auftraten, so könnte man versucht sein, die Infektionsquelle hier vielleicht in den Speisen zu suchen. Bei näherer Betrachtung muß dies jedoch als ziemlich unwahrscheinlich bezeichnet werden, denn der Paratyphus A wurde bisher hier noch nicht beobachtet — wir haben ihn in unserem Institut, trotzdem wir bei unsern jahrelangen Untersuchungen, die nach Zehntausenden zählen, stets darauf geachtet haben, nie nachweisen können —, dann dürfte auch zutreffenden Falles doch noch ein umfangreicheres explosionsartigeres Auftreten zu erwarten gewesen sein. Was weiter dagegen spricht, ist auch das Gesundbleiben aller deutschen Bewachungsmannschaften, obwohl diese ihre Verpflegung aus derselben Küche erhielten. Auch konnten wir in allerdings erst später eingesandten Fleisch- und Wurstproben weder durch Kulturverfahren noch durch Tierversuch pathogene Keime ermitteln. Außerdem wurden stets Kostproben der Speisen vorgenommen. Sonach muß wohl die Infektionsquelle bei den Franzosen selbst zu suchen sein, sei es, daß sie unter sich Bazillenträger beherbergten, oder daß Nahrungsmittel, die ihnen aus Frankreich geschickt worden waren, die Infektion verbreiteten. Nach ihrer Mitteilung hatten sie aus ihrer Heimat viel Weißbrot, das zum Teil



verschimmelt war, und Fleischkonserven erhalten und gegessen. Natürlich lassen sich jetzt nur noch Mutmaßungen über den Ursprung der Krankheit anstellen. Möglicherweise haben die Fleischkonserven den Infektionserreger enthalten, jedoch können wir darüber nichts Bestimmtes sagen, da uns diese zur bakteriologischen Untersuchung nicht zur Verfügung standen.

Dank den rechtzeitig getroffenen Maßnahmen ist die Epidemie auf einen verhältnismäßig geringen Teil des Lagers beschränkt worden. Zunächst wurden alle verdächtig Erkrankten sofort abgesondert, die Latrinenverhältnisse wurden gut überwacht, und Desinfektionsmittel bereitgestellt, so auch zur Reinigung der Hände, besonders nach jeder Benutzung der Aborte. Ferner wurden die Gefangenen und die Bewachungsmannschaften über die persönliche Prophylaxe belehrt. Um etwa vorhandene Bazillenträger ausfindig zu machen, wurde eine zweimalige Untersuchung von Stuhl und Urinproben sämtlicher Gefangenen und Bewachungsmannschaften angeordnet und durchgeführt. Die deutsche Bewachungsmannschaft bewies sich als frei von Paratyphus-A-Bazillen, dagegen fanden sich unter den Franzosen 7 Paratyphus A-Bazillenträger. Dieser Prozentsatz erscheint als recht hoch, und ich möchte annehmen, daß ein Teil dieser Bazillenträger leichte Erkrankungen durchgemacht hat. Natürlich wurden auch die Bazillenträger sofort isoliert, bis wiederholte Untersuchungen sie als nicht mehr ansteckungsfähig erwiesen.

Bei der Seltenheit der Erkrankung in Deutschland interessiert wohl besonders der klinische Verlauf. Ich lasse darüber die Angaben folgen, die mir Herr Kollege Vonderhagen vom Marienhospital zu Wattenscheid liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte. Für sein freundliches Entgegenkommen sage ich ihm an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank.

Im allgemeinen verliefen die Erkrankungen etwa folgendermaßen:

Über die Inkubationszeit lassen sich keine genauen Angaben machen. Die Patienten selbst sagten fast übereinstimmend aus, daß sie sich in den letzten Tagen auf ihrer Arbeitsstätte krank und matt fühlten, sie klagten über heftige Kopfschmerzen, über Reißen und Ziehen in den Gliedern. Der Appetit war schlecht, die Stuhlentleerungen waren unregelmäßig und in der Mehrzahl der Fälle angehalten.

Bei der Aufnahme bestand in der Regel mäßig febrile Temperatur, 38 bis 39° C. Es kamen auch Fälle vor, die, obwohl klinisch wie bakteriologisch Paratyphus, vollkommen fieberfrei verliefen. Objektiv machten die Patienten einen recht schlaffen und kranken, oft schwerkranken Eindruck. Die Zunge war geschwollen und stark breit weiß belegt. Der Leib war weich, auch in der späteren Zeit nicht aufgetrieben. Roseola und Milztumor waren in keinem Falle nachweisbar. Einige Tage nach der Einlieferung war die



rechte Beckengegend auf Druck schmerzempfindlich. Ileocoecalgurren wurde bei allen Patienten beobachtet.

Der Kopfschmerz wurde stärker und war fast das einzige Symptom. Der Stuhl war noch angehalten, der Puls gut; Herzbeschleunigung wurde nicht festgestellt.

Nach 6 bis 8 Tagen traten Durchfälle auf, die erbsenbreiartig aussahen. Im Urin fand sich nie Einweiß. Die Kranken fühlten sich sehr matt und krank, der Appetit lag vollkommen darnieder. Die Zunge dick weiß belegt, zeigte mitunter bräunliche Verfärbung. In zwei etwas schwereren Fällen bestanden auch leichte bronchitische Erscheinungen, Husten usw. Somnolenz und Delirien kamen nicht vor.

Während einige schwerere Fälle länger dauerten, ging bei den meisten Kranken schon Ende der 2. bis Anfang der 3. Woche das Fieber zurück. Die Zunge wurde wieder rein, der Appetit wurde in der Regel sehr gut.

Therapie: Strenge Bettruhe, Isolierung, Salzsäuremixtur, Antipyretica. Bei länger anhaltendem Fieber: kühle Bäder mit Übergießungen. Eisblase gegen Kopfschmerzen, leichte flüssige Kost (Schleimsuppen, Fleischbrühe usw.).

Nach 6 fieberfreien Tagen vorsichtig kräftigere Nahrung. Die Kranken durften nach 10 fieberfreien Tagen aufstehen. Bei kräftiger normaler Nahrung erholten sich die Patienten rasch wieder.

Komplikationen und Rezidive wurden in keinem Fall beobachtet. Sämtliche Fälle endeten mit Genesung.

Es handelte sich also um ziemlich leichte typhöse Erkrankungen. Auch die mir zur Verfügung gestellten Temperaturkurven zeigen den Verlauf eines leichten Abdominaltyphus. Der Temperaturabfall war verschieden. Mitunter intermittierender Fieberabfall (steile Kurven), mitunter lytischer Abfall, auch kritischer Temperaturabfall kam vor.

Ich reihe hier 4 Temperaturkurven bakteriologisch sichergestellter Paratyphus A-Erkrankungen ein, die mit dem oben Gesagten das Bild der hiesigen Paratyphus A-Fälle vervollständigen mögen.

I. Temperaturkurve von Servat.
II. ,, ,, Gilbert.
III. ,, ,, Cavalié.
IV. ,, ,, Baraty.

Die Diagnose Paratyphus A wurde gestellt durch den Nachweis der Erreger im Blut oder in den Fäzes. Zunächst ging uns das Material: Blut, Fäzes und Urin mit der klinischen Diagnose Typhus zu. Die Untersuchungen wurden nach den im Institut üblichen Methoden ausgeführt. Von dem Blut



Fieberkurve I.

François Servat, kriegsgefangener Franzose. Juli-August 1915.



Fieberkurve II.

Paul Gilbert, kriegsgefangener Franzose. Juli 1915.



Fieberkurve III.

Ferdinand Cavalié, kriegsgefangener Franzose. Juni-Juli 1915.



Fieberkurve IV.

Jean Baraty, kriegsgefangener Franzose. Juli 1915.

wurde das Serum abgegossen, klar zentrifugiert und in der Verdünnung 1:50, 1:100, 1:200 bis 1:1000 mit je 1 Öse Typhusbazillen bzw. Paratyphus B-Bazillen versetzt. Die Ablesung des Resultates erfolgt nach 3 bis 4 Stunden Brutschrankaufenthalt bei 37° C. Der Blutkuchen jeder Probe wird in 10 ccm sterilisierte Rindergalle gebracht, nach 2 und 4 Tagen wird aus der Rindergalle auf Typhusnährböden ausgestrichen, die nach weiterer etwa 18stündiger Bebrütung zur Untersuchung kommen.

Die Fäzesproben werden zunächst auf je 3 Drigalski- und 3 Endo- sowie zur Anreicherung der Typhusbazillen auf Malachitgrünplatten ausgestrichen. Nach 18stündiger Bebrütung wird die erste Serie untersucht; die Malachitgrünplatte wird nach dem Verfahren von Lentz-Tietz abgeschwemmt und auf einer zweiten Typhusserie ausgestrichen.

Die ersten Paratyphus A-Bazillen konnten wir durch die Gallenanreicherung aus Blutkuchen züchten. Es waren auf Drigalskiplatten zarte blaue Kolonien gewachsen, die denjenigen der Typhusbazillen glichen, jedoch nicht mit Typhus- und Paratyphus B-Serum agglutinierten (Probeagglutination). Bei der Abimpfung auf Traubenzuckerbouillon, Rothbergerschen Neutralrotagar und Lackmusmolke zeigte sich nach 24 Stunden Bebrütung folgendes Bild: Traubenzuckerbouillon war vergoren, der Neutralrotagar war gesprengt, ohne deutliche Fluoreszenz zu zeigen, die Lackmusmolke bot einen leichten Umschlag nach Rot, aber keine Trübung (auch nach 14 Tagen zeigten die Röhrchen noch dasselbe Aussehen), kurz, das Verhalten des Paratyphus A. Bestätigt wurde die Diagnose Paratyphus A vollends durch die Titration mit Paratyphus A-Serum, welches die fraglichen Stämme bis zum Endtiter 1:10000 innerhalb 4 Stunden zur Ausflockung brachte.

So konnten wir aus Blutkuchen und Fäzes 11 Paratyphus A-Stämme herauszüchten. Im Urin haben wir sie in keinem Falle nachgewiesen.

Die zur serodiagnostischen Untersuchung eingesandten Blutproben hatten wir entsprechend der Angabe und dem bei uns üblichen Verfahren bei Typhusverdacht nur auf Agglutination mit Typhus und Paratyphus B-Bazillen untersucht. Spätere Nachprüfungen des Blutes auf Paratyphus A-Agglutinine, die größtenteils erst in der Rekonvaleszenz vorgenommen wurden, ergaben nur in einem einzigen Falle einen positiven Widal für Paratyphus A-Bazillen in der Verdünnung bis 1:100. Das steht nicht im Widerspruch mit der Diagnose, denn der Agglutinationstiter des Blutserums pflegt, wie weiter unten eingehender zu erörtern ist, beim Paratyphus A schnell anzusteigen, aber auch ebenso schnell wieder abzufallen. Wir beobachteten bei unseren Fällen, daß keine Agglutinine gegen Paratyphus A mehr nachzuweisen waren, als noch bei den Kranken Fieber betand. Wir prüften auf Agglutinine mit den von den Kranken gewonnenen eigenen Stämmen und



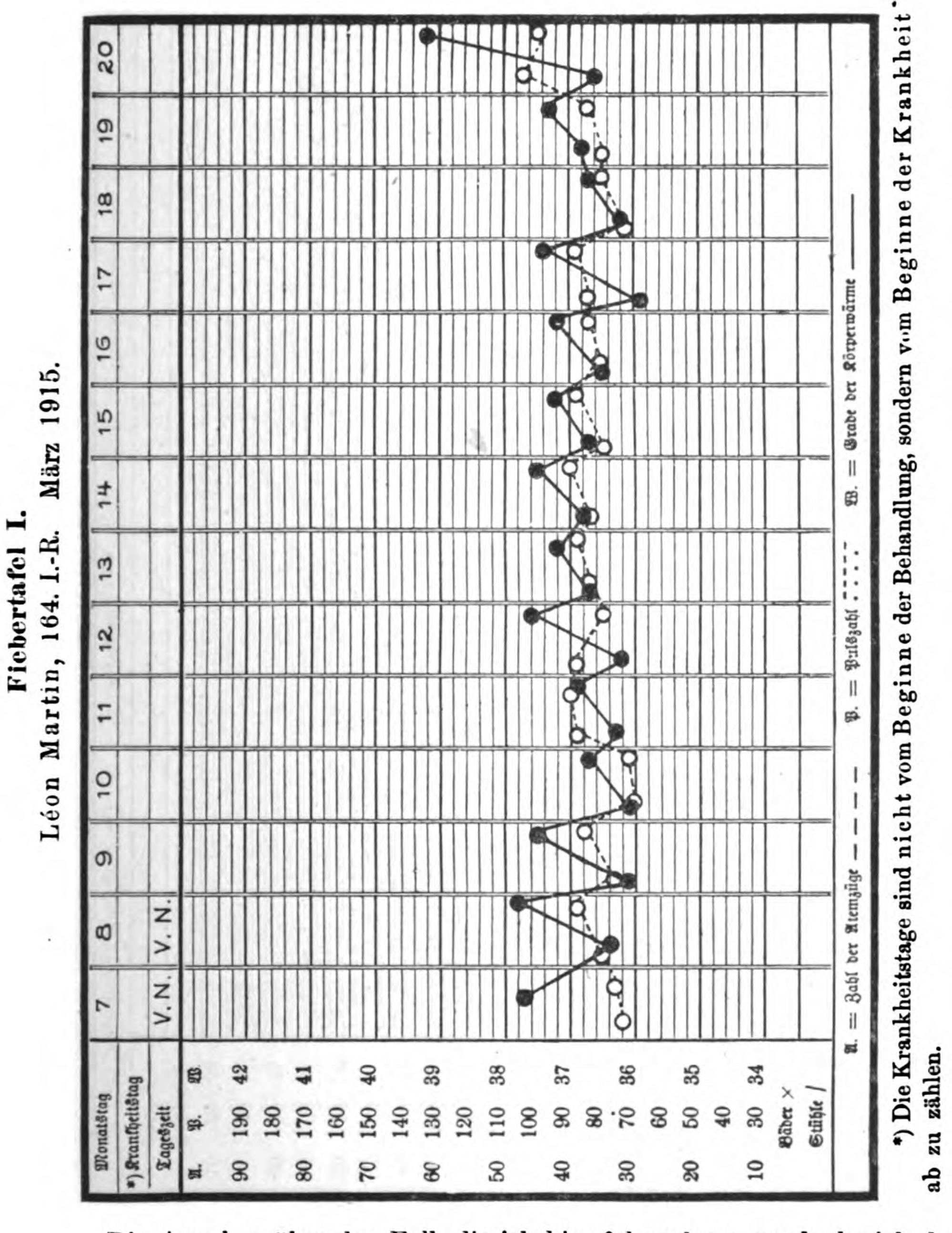
mit einem alten sicheren, übrigens noch besonders nachgeprüften Laboratoriumsstamm.

Sowohl bei den Fällen, die durch den Nachweis der Paratyphus A-Erreger sichergestellt wurden, als auch in den anderen, epidemiologisch und klinisch zu ihnen gehörenden, wohl also auch zweifellosen Paratyphus A-Fällen, fanden wir häufig einen positiven Widal auf Typhus, der in einigen wenigen Fällen sogar bis zu einer Verdünnung von 1:200 positiv ausfiel [abgelesen mit der Lupe nach 3 bis 5stündigem Stehen im Brutschrank bei 37° C], nie jedoch einen positiven Widal auf Paratyphus B. Die Gefangenen waren sämtlich in Frankreich 4mal gegen Typhus geimpft worden, über die Art der Vakzine wußten sie nichts auszusagen. Ob der positive Widal gegen Typhus nun mit der Schutzimpfung in Zusammenhang stand oder durch Gruppenagglutination bedingt war, diese Frage müssen wir offen lassen. Wir verweisen in der Frage über die Agglutinine auf das weiter unten Gesagte. Zu erwähnen brauchen wir wohl nicht, daß bei den Kulturuntersuchungen auf das etwaige Vorkommen von Typhuskolonien geachtet wurde, und daß solche nicht gefunden wurden.

Es mag noch gesagt sein, daß wir in diesem Sommer ganz besonders auf das Vorhandensein von Paratyphus A-Bazillen gefahndet haben, hauptsächlich bei Untersuchungsmaterial von Soldaten und Kriegsgefangenen, aber stets mit negativem Erfolge. Dieses begrenzte Vorkommen im Franzosengefangenenlager scheint auch unsere Annahme zu bestätigen, daß die Kr nkh it von Frankreich eingeschleppt wurde, entweder durch Bazillenträger oder durch französische Nahrungsmittel.

Am 3. April 1916 konnte ich durch Bazillennachweis in den Fäzes und im Urin einen weiteren Fall von Paratyphus A feststellen, der mit der oben beschriebenen Epidemie nicht in Zusammenhang gebracht werden kann, wie ich zuerst hoffte. Wiederum handelte es sich um einen französischen Kriegsgefangenen. Da er am 21. Februar 1916 gefangen genommen wurde und am 7. März bereits krank ins Gefangenenlazarett kam, wird die Infektionsquelle ebenfalls in Frankreich liegen. Der Fall blieb vereinzelt, im Gefangenenlager wurden weiter keine Erkrankungen an Paratyphus A beobachtet. Auch dieser Fall spricht dafür, daß der Paratyphus A in Frankreich ziemlich verbreitet ist. Der Verdacht einer typhösen Erkrankung bei dem Gefangenen kam erst spät, als die Entfieberung bereits weit fortgeschritten war, daher konnte ich erst am 29. Tage nach der Aufnahme ins Lazarett Blut zur Widalprobe erhalten. Die Agglutinationsprüfung ergab: Agglutination mit Typhusbazillen 1:100, mit Paratyphus B-Bazillen 0, mit Paratyphus A-Bazillen 1:50 schwach, aber deutlich. Auch hier waren wie bei den oben

beschriebenen Fällen, die Agglutinine vor vollständiger Entfieberung schon fast völlig aus dem Blut verschwunden.



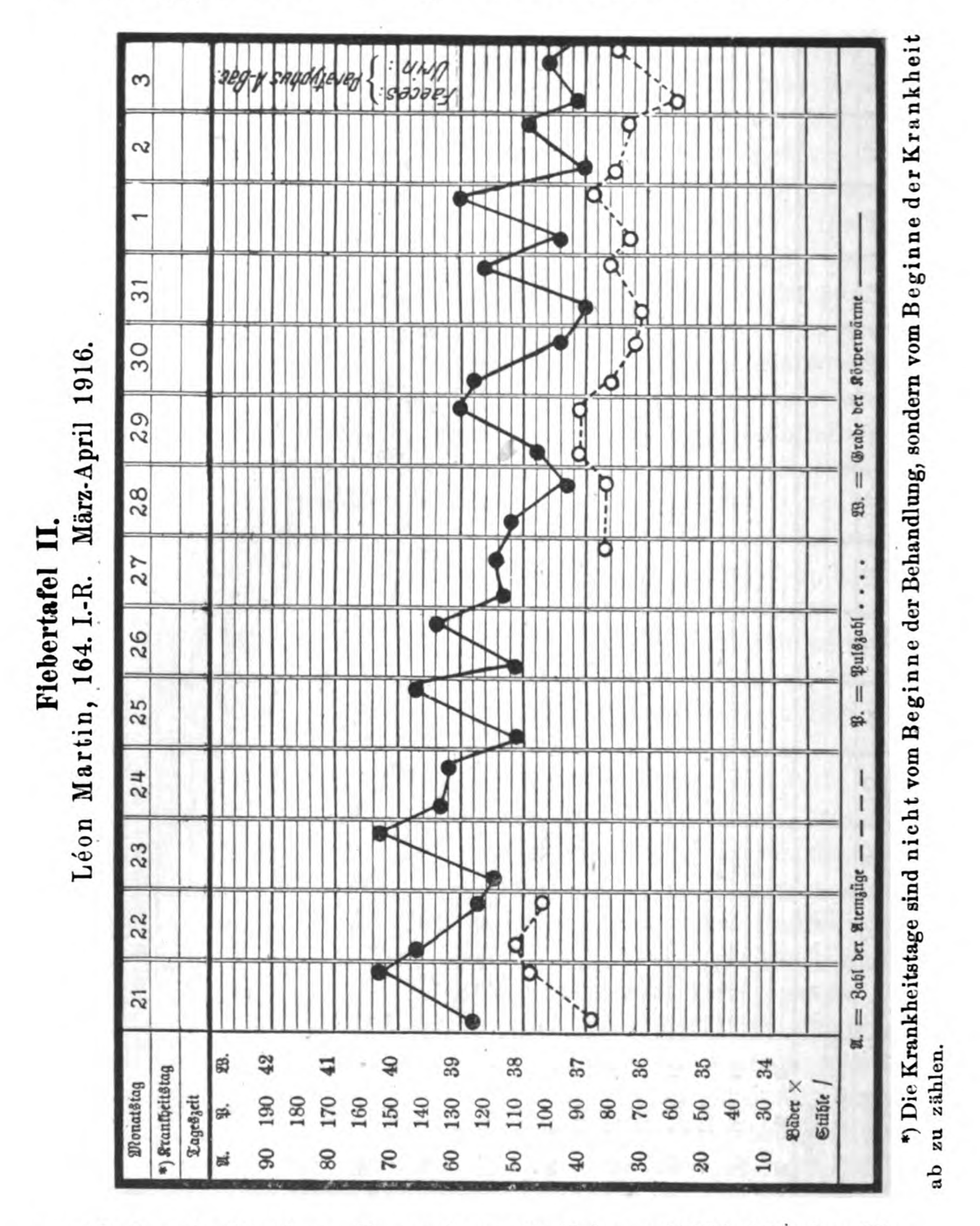
Fiebertafel I.

Léon Martin, 164. I.-R. März 1915.

***) Die Krankheitstage sind nicht vom Beginne der Behandlung, sondern vom Beginne der Krankheit ab zu zählen.**

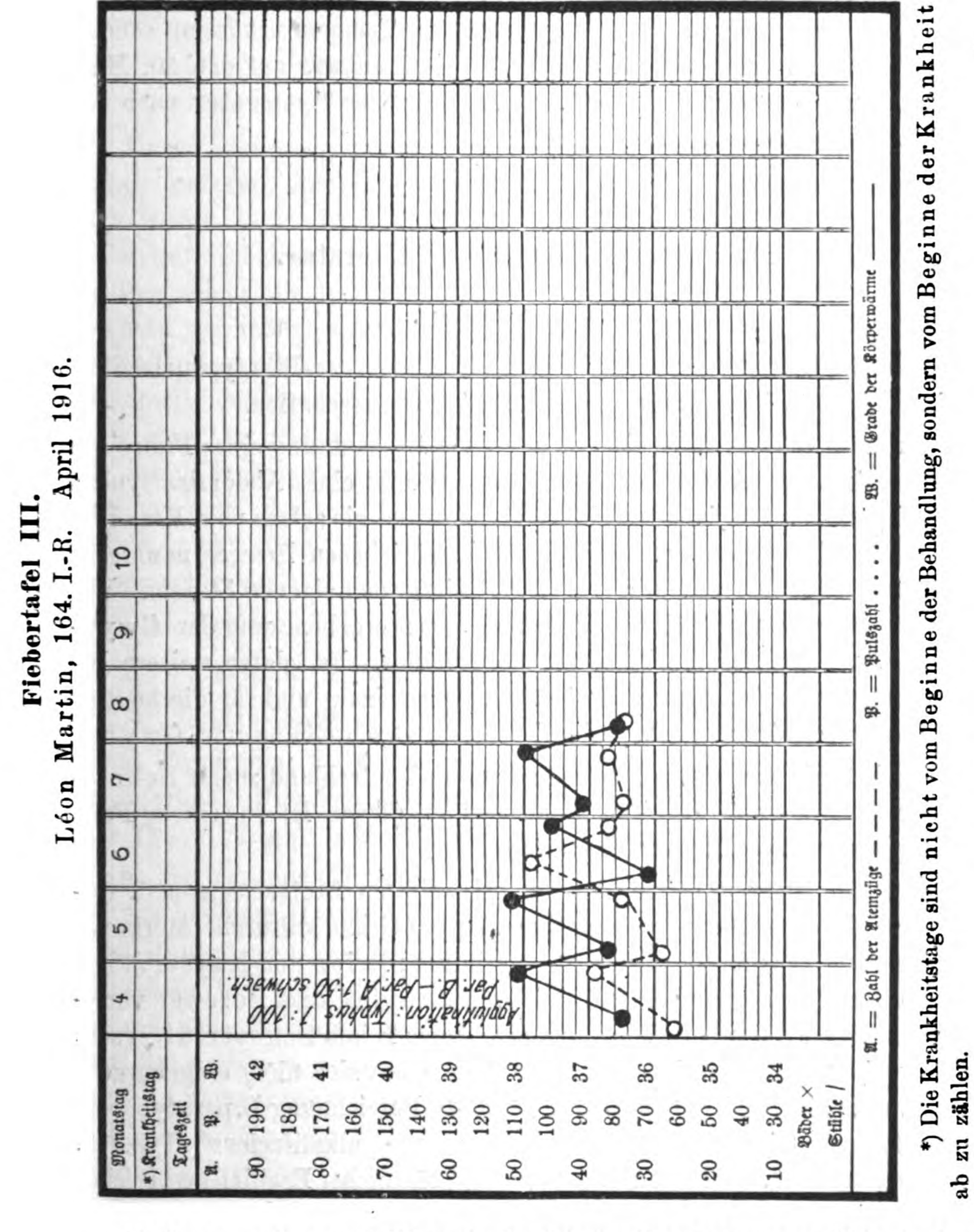
Die Angaben über den Fall, die ich hier folgen lasse, verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Geh. Medizinalrates Herrn Dr. Spanken, Oberstabsarzt d. L., Meschede.

Der K. G. Léon Martin ist am 24. X. 1891 in Reims geboren, gehört zur 7. Kompagnie des 164. Inf.-Regt. und stand im Fort Tavanne, etwa 5 km



von Verdun, in Garnison. Er wurde am 21. Februar 1916 bei Verdun (Herbabois) gefangen genommen, kam darauf in das Lager Gießen und am 25. Febr. nach Meschede. Er ist vor etwa 2 Jahren bei der aktiven Truppe in Frank-

reich gegen Typhus geimpft und zwar angeblich 4mal. Typhus habe in seiner Umgebung nicht vorgelegen.



Fiebertafel III.

Léon Martin, 164. I.-R. April 1916.

*) Die Krankheitstage sind nicht vom Beginne der Behandlung, sondern vom Beginne der Krankheit ab zu zählen.

Patient wurde am 7. März in das hiesige Lazarett wegen Tuberkuloseverdacht aufgenommen. Die Untersuchung des Sputums verlief negativ. Deutliche Roseolen wurden nicht beobachtet. Die Milz ist perkutorisch

als vergrößert nachweisbar, jedoch nicht zu palpieren. Es besteht mäßiger Meteorismus. Irgendwelche außergewöhnliche Erscheinungen waren bisher nicht festzustellen.

Nach den mir zur Verfügung gestellten Temperaturkurven scheint der eigentliche Ausbruch der Paratyphus A-Erkrankung auf den 20. März zu fallen, während die Zeit vom 7. bis 20. März der Temperatur nach das Initialstadium darzustellen scheint.

Der Paratyphus A in der Literatur.

Geschichtliches.

Der Name und Begriff des Paratyphus und der Paratyphusbazillen ist im Jahre 1896 von Achard und Bensaude geschaffen.

Im März 1898 veröffentlichte Gwyn die Beobachtung eines Falles aus John Hopkins Hospital in Baltimore, der das Bild eines Abdominaltyphus bot, bei dem aber nie Typhusbazillen gefunden und nie solche vom Krankenserum agglutiniert wurden. Die genau beschriebenen Erreger nannte er Parakolonbazillen. Das Blutserum agglutinierte den eigenen Stamm. Wie später angestellte vergleichende Untersuchungen ergaben, war der Gwynsche Paracolonbacillus ein Paratyphus A-Bacillus. Es folgten weitere Beobachtungen von Amerikanern, die aber nie so exakt und für die heutige Kritik so befriedigend waren, wie diese erste Beschreibung von Gwyn.

Unabhängig von diesen Autoren gelang in Deutschland zuerst Schottmüller der Nachweis der Paratyphusbazillen (Typus B) in einem Falle von typhusähnlicher Erkrankung (1900).

Schottmüller unterschied dann bei weiteren Beobachtungen 2 verschiedene Erreger der Paratyphuserkrankung auf Grund kultureller Merkmale und des Verhaltens zu spezifischen Agglutininen; Brion und Kayser (1901) stellten den Typus A und B auf. Die von Zupnick und Posener vorgeschlagene Bezeichnung der Bakterien des Typus B als Schottmüllersche und des Typus A als Brion-Kaysersche Art hat sich nicht eingebürgert, ebensowenig die von Schottmüller gewählte Bezeichnung B. paratyphosus acidumfaciens (Typ. A) und B. paratyphosus alkalifaciens (Typ. B). Seitdem sind noch eine ganze Reihe paratyphusähnlicher Bazillen beschrieben worden, die paratyphusähnliche Krankheiten hervorgerufen haben, ferner Spaltpilze, die kulturell mit den Paratyphusbazillen übereinstimmten, jedoch nicht für Menschen, dagegen für verschiedene Tiere oder überhaupt nicht pathogen waren.



Rimbaud und Rubinsteins ((L. 116 u. 117) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen — sie untersuchten die Stühle von 37 Typhuskranken und 10 Gesunden — zu folgender Gruppeneinteilung:

1. Typhusbazillen,
2. Paratyphusbazillen,
3. Übergangsformen (intermédiaires).

Unter letzteren verstehen die Verfasser Keime, die wohl zur Typhusgruppe gehören, ihren morphologischen und biologischen Eigenschaften nach jedoch keiner bestimmten Untergruppe zuzurechnen sind. Die Verfasser unterscheiden unter den Übergangsformen solche, die dem Typhusbacillus, solche, die dem Paratyphus A oder dem Paratyphus B am nächsten kommen, schließlich solche, die in ihrem Verhalten an den Colibacillus erinnern. Sie wollen aus einem Patienten während der Dauer der Krankheit meist mehrere Formen der Typhusgruppe herausgezüchtet haben. Nach ihrer Ansicht bilden die Paratyphusbazillen zahlreiche Varietäten, die durch vollständig unmerkliche Übergangsformen den Unterschied zwischen dem Typhus- und Colibacillus ausfüllen. Sie weisen den Gedanken nicht ohne weiteres von der Hand, daß die Keime der Typhusgruppe mehr oder weniger ausgebildete Modifikationen des Colibacillus seien.

G. Seiffert (L. 136) teilt die paratyphusartigen Bakterien ein in:

A. Paratyphus A-Bazillen als eine Gruppe für sich.

B. Salmonellaarten

a) Paratyphus B-Gruppe (Schottmüller, Hogcholera, Psittakose, Mäusetyphus, Pseudotuberkulose der Meerschweinchen, Fleischvergifter vom Typus Flügge bzw. Aertryck, bzw. Enteritis I usw.).

b) Ratingruppe (Fleischvergifter vom Typus Morseele bzw. Enteritis II, Rattenschädlinge Dunbar, Danysz usw.).

Auf die ausgedehnte Literatur über die Bakterien der Salmonellagruppe einzugehen, liegt nicht in meiner Absicht. Wer sich hierüber informieren will, möge die ausführlichen Arbeiten von Uhlenhuth und Hübener (Lit. 148 u. 61) studieren. Auch will ich ihre Arbeiten nicht durch die Angaben der neueren Literatur vervollständigen. Die weiter beschriebenen Paratyphus C-Bazillen, so die von Heimann als Erreger einer Fleischvergiftungsepidemie gefundenen (L. 55) gehören größtenteils zur Paratyphus B-Gruppe.

Wegen der Unklarheit der Klassifizierung der Bazillen dieser Gruppe machte Löffler auf dem XIV. Internationalen Kongreß für Hygiene und Demographie zu Berlin (1907) den Vorschlag, eine internationale Kommission einzusetzen, um hierüber Einigung zu erzielen.

Herrscht so auf dem Gebiet der Paratyphus B-Frage noch große Unklarheit, so bietet die Literatur über den Paratyphus A-Bacillus ein viel klareres Bild. Der Paratyphus A steht, darüber sind sich alle Autoren einig, seinen Merkmalen nach in der Mitte zwischen den Eberth-Gaffky schen Bazillen und dem Erreger der menschlichen Paratyphus B-Krankheit. Allerdings sind gerade in neuerer Zeit wieder Bazillen als Erreger menschlicher Krankheiten beschrieben worden, die eine Zwischenstufe zwischen den Eberth-Gaffky schen nnd den Paratyphus A-Bazillen darstellen sollen. So beschreibt Roussel (L. 121) 4 Stämme, die aus dem Blute von unter Typhusverdacht erkrankten Personen stammen und kulturell dem Paratyphus A nahestehen, ohne mit ihm identisch zu sein.

Ferner berichten Brault und Farvey (L. 15) über einen Fall, der klinisch den Verlauf eines Typhus darbot, bei dem jedoch keine Roseolen vorhanden waren. Es bestanden starke Bronchitis und ausgedehnte Darmblutungen. Der Tod erfolgte am 50. Tage bei fast ständigem Fieber von 40°; nur in den letzten Tagen bestanden stärkere Intermissionen. Die Autopsie ergab frische Darmgeschwüre. Im Darm fand sich ein Bacillus, der nach den Agglutinationsproben und dem kulturellen Verhalten eine Zwischenstufe zwischen dem B. Eberth und dem Par. A darstellt.

Nach dem Gesagten ist es verständlich, daß noch keine genügende Klarheit besteht, um die mannigfaltigen Spaltpilze, die zwischen dem B. typhi und B. coli stehen, zu klassifizieren.

Ich möchte aber die Ansicht äußern, daß die vielen genannten Bakterien sich bei genauer Nachprüfung in viel weniger Arten zusammenfassen lassen, als es auf den ersten Blick erscheint. Ferner möchte ich trotz der in der Literatur beschriebenen Mutationserscheinungen der Bakterien behaupten, daß die charakteristischen Artmerkmale jeder Art konstant sind, und die einzelnen Typen nicht ineinander übergehen. Den Paratyphusbacillus als einen ,,wild gewordenen Coli", wie es in der Literatur so schön ironisch heißt, zu charakterisieren, ist nicht angängig. In der Definition des Paratyphus schließe ich mich H. Kayser (L. 70) an: ,,Unter Paratyphus versteht man eine typhusähnliche akute Infektionskrankheit, welche durch typhusähnliche, zwischen B. coli commune und den Eberth-Gaffkyschen Bazillen stehende Erreger bedingt wird.

Die Arbeiten, die darauf hinzielen, die einzelnen Unterarten des Paratyphus voneinander abzugrenzen, besitzen nicht nur theoretischen Wert. Es sind in der Literatur genügend Fälle bekannt geworden, daß ein Typhus durch einen Paratyphus A kompliziert und verschlimmert ward, ferner sind Mischinfektionen von Typhus und Paratyphus B-Fällen, auch von Paratyphus A- und B-Fällen beschrieben, die oft dadurch hervorgerufen



wurden, daß man Kranke der einen Art mit Kranken der anderen Art auf einem Zimmer unterbrachte. Daher ist die Feststellung des spezifischen Erregers der typhösen Erkrankung sehr wichtig. Sie ist es auch für die Therapie. Da wir gegen die Infektionskrankheiten dieser Art noch kein sicher wirkendes chemisches oder pflanzliches Gegenmittel haben, kommen für Therapie bzw. Prophylaxe nur Vakzine in Betracht und zwar nur spezifische. Auch die Frage, ob die aus dem Darm gesunder oder kranker, nicht an typhösen Krankheiten leidender Personen, und die aus Fleisch, Wasser und dem Darm gezüchteten Saprophyten der Paratyphus B-Gruppe unter Umständen pathogene Eigenschaften entfalten können, ist von großer praktischer Wichtigkeit. Diese Frage haben wir oben mit der Literatur schon dahin beantwortet, daß die Artmerkmale, also auch die Pathogenität, der einzelnen Mikroorganismen konstant sind. Die Tatsache, daß es uns vielfach gelingt, die Erreger durch künstliche Methoden in ihrer Virulenz für den menschlichen Körper abzuschwächen, tut dieser Erkenntnis keinen Abbruch. Wir halten es mit K. Poppe (107), der auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse und der Epidemiologie des Paratyphus zu dem Schlusse kommt, daß den Paratyphusbazillen eine so erhebliche Verbreitung in der Außenwelt als Saprophyten nicht zukommt, daß man von einer „Ubiquität" sprechen kann. Im besonderen sind Paratyphusbazillen in unverdorbenen Wurst- und Fleischwaren bei Verwendung geeigneter Untersuchungsmethoden nicht in einer so großen Zahl nachzuweisen, wie man bis vor einiger Zeit annahm.

Mit dieser Auffassung stehen die oben mitgeteilten Befunde von Rimbaud und Rubinsteins durchaus nicht in Widerspruch. Bei ihren Krankheitsfällen wird es sich jedesmal nur um einen pathogenen Erreger der Typhus-Paratyphusgruppe gehandelt haben, während die übrigen Spaltpilze zwar zu der Salmonellagruppe, die auch die menschenpathogenen Paratyphusbazillen mit umfaßt, gehört haben, aber nur harmlose Saprophyten dieser weit verzweigten Gruppe darstellten.

Vorkommen der Paratyphus A-Bazillen außerhalb des menschlichen Körpers.

Damit habe ich meine Anschauung über das Vorkommen der Paratyphusbazillen außerhalb des menschlichen Körpers schon präzisiert. Ich glaube nicht, daß die menschenpathogenen Paratyphusbazillen, insbesondere die Paratyphus A-Bazillen eine größere Rolle als Saprophyten in der Außenwelt spielen. Daß sie, von kranken Menschen ausgeschieden, sich lange in der Außenwelt halten können und virulent bleiben, ist bekannt. Ich verweise hier auf die experimentellen Studien von





K. Umecka (149), die er mit Typhus- und Paratyphus B-Bazillen anstellte, um ihre Lebensdauer in Speisen und Getränken zu prüfen. Ich leugne auch nicht, daß sich die Paratyphusbazillen unter geeigneten Bedingungen in der Außenwelt vermehren können, aber die Hauptinfektionsquelle bildet immer der kranke Mensch bzw. der Bazillenträger, der die Bazillen verbreitet. Allein schon die Überlegung, daß das Optimum für die Lebensbedingungen der Paratyphusbazillen bei einer Temperatur von 37° C liegt, und daß sie im Existenzkampf mit resistenteren Mikroorganismen nach kürzerer oder längerer Zeit erliegen müssen, läßt mich obigen Satz fixieren.

Wenn ich daher im folgenden Literaturauszüge über das Vorkommen von Paratyphus A-Bazillen in der Außenwelt gebe, so nehme ich vorweg, daß den dort als Paratyphus A beschriebenen Mikroorganismen entweder wichtige biologische Eigenschaften fehlen, um sie mit Recht als die menschenpathogenen Paratyphus A-Bazillen zu identifizieren, oder daß sie schließlich doch vom kranken Menschen stammen.

Schweinburg (133): „Paratyphus A-Bazillen sind in der Außenwelt fast nie gefunden."

K. Kutscher (82): „Paratyphus A kommt nach den bisherigen Erfahrungen als Fleischvergiftungserreger nicht in Frage."

Hunt (62) beobachtete eine Trinkwasserepidemie, hervorgerufen durch Paratyphus A-Bazillen.

May (91). Bericht über die Isolierung von Paratyphus A-Bazillen aus Trinkwasser, dessen sonstige bakterielle Beschaffenheit das Wasser einwandfrei erscheinen ließ.

Berturelli isolierte aus den Wässern der Quelle Pantanello Keime, die er auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften mit dem Paratyphus A gleichstellt.

L. Lagane (84) schreibt: „Bakteriologisch konnten bei Austernvergiftung Typhus-, Paratyphus A und B, B. ent. Gaertner und coli bei den Erkrankten nachgewiesen werden. Bisweilen wurden auch Mischinfektionen (Coli- u. Typhusb., Typhus- u. Paratyphusb., Paratyphus A und B-Baz.) beobachtet. Im Darm der Austern wurden Typhus-, Paratyphus-Gaertner und Colibaz. gefunden."

E. Zweifel (161): „Im rohen Hackfleisch wurden pathogene Keime nicht gefunden; 23 paratyphusähnliche und 6 typhusähnliche Stämme wurden isoliert. Mit Paratyphus A-Serum war die Agglutination stets negativ."

Nishino (104): „Paratyphus A-Erkrankungen gehören zu den seltenen Vorkommnissen, noch mehr das saprophytische Auftreten dieses Bacillus."

„Eine 30jährige Frau K. O. war wegen akuter Kakke ins Hospital aufgenommen; angeblich hatte sie niemals fieberhafte Krankheiten oder akute Magendarmleiden durchgemacht. Bei der bakteriologischen Untersuchung ihres Kotes (Agarplatte) wurde Verfasser auf zahlreiche typhusähnliche Kolonien aufmerksam. Durch genauere biologische und immunisatorische Untersuchungen dieser Kolonien stellte er fest, daß der fragliche Bacillus Paratyphus A war" (also Bazillenträgerin. D. Verf.).

Morgan (97), von dem Kutscher im Handbuch von Kolle-Wassermann referiert, daß er den Par. A-Bac. aus dem Tierdarm isolierte, fand tatsächlich nur Bakterien, die dem genannten sehr nahe stehen. Er erhielt bei Untersuchungen von Fäzes und Abschabungen von der Darmschleimhaut einiger Kaninchen, Meerschweinchen, Schafe, von einem Kalb und einem Pferde 10 Kulturen, die in ihrem Verhalten gegenüber den Kohlehydraten, sowie in ihren sonstigen Eigenschaften im wesentlichen dieselben Merkmale wie Par. A-Bazillen aufwiesen, in ihren Reaktionen gegenüber 4 künstlichen Immunseris jedoch gar keine Verwandtschaft mit diesem zeigten. Er nennt dieselben in seinen Veröffentlichungen „cultures of the Paratyphoid A group", bisweilen freilich auch „of the Paratyphoid type" und meint, daß sie möglicherweise zu einer anderen Spezies derselben Gruppe gehören.

Uhlenhuth[1] hat später tatsächlich bei Gelegenheit von Untersuchungen über die Schweinepest aus den Organen künstlich mit keimfreien Filtraten von Schweinepest infizierter Ferkel neben anderen auch 3 Stämme von Bazillen gezüchtet, die den Paratyphus A-Formen nicht nur kulturell glichen, sondern auch von einem Paratyphus A-Serum mit dem Titer 1:2000 bis zur Grenze agglutiniert wurden. Gleichwohl spricht er, wohl auf Grund der Erfahrungen über die Schwierigkeit der Identifizierung von Bakterien aus der Paratyphus B-Gruppe, nur von Paratyphus A ähnlichen Stämmen.

Gaffky (43): Unter dem Personal des Rudolf Virchow-Krankenhauses herrschten vom Juni bis August 1908 viermal gehäufte Erkrankungen an Durchfällen und Erbrechen, deren Ursache in gesundheitsschädlichen Nahrungsmitteln zu suchen war. Während bei den Erkrankten die bakteriologischen Untersuchungen negativ waren, fanden sich in der in Betracht kommenden Wurst Bazillen, die sich kulturell genau wie Paratyphus A-Bazillen verhielten und durch ein Paratyphus A-Serum mit dem Titer 1:800 und mit einem anderen Paratyphus A-Serum mit dem Titer 1:12000 bis zur Verdünnung 1:500 agglutiniert wurden.

[1] *Arb. a. d. Kais. Ges.* 1908. Bd. XXVII.

Schöne (126) untersuchte den Dünn- und Dickdarminhalt von 100 Schweinen bakteriologisch. Er fand 20 mit Par. A-Serum agglutinable Stämme, die zwar den Milchzucker nicht gleichmäßig schnell zerlegten, sonst aber alle Charakteristika des Colibacillus aufwiesen. Etwa zur Hälfte zeigten sie lebhafte Eigenbewegung, zur Hälfte nur schlechte oder molekulare, alle bildeten sie Indol und brachten Milch innerhalb 24 Stunden zur Gerinnung.

Bei Untersuchungen von 50 gesunden Menschen erhielt Schöne 3 Colistämme, die Par. A-Serum agglutinierten. (Serum vom Titer 1:12000 bis zur Verdünnung 1:500, mit einem Titer 1:800 bis zur Verdünnung 1:600.) Durch Castellanis Absättigungsversuch wies Verfasser nach, daß es sich in diesem Falle nur um Mitagglutination handelte.

Diese Befunde bilden nach Schöne eine Ergänzung der von Morgan mitgeteilten. Derselbe isolierte Stämme, die zwar alle wesentlichen kulturellen, aber nicht die serologischen Reaktionen mit Par. A-Bazillen gemeinsam hatten, Schöne dagegen solche mit umgekehrtem Verhalten. Schöne gibt als wesentliches Ergebnis seiner Untersuchungen die Tatsache an, daß es Bakterien gibt, die in gleicher Weise mit dem Coli commune und den Paratyphusbazillen vom Typ A verwandt sind und mithin als Zwischenstufen zwischen beiden anzusehen sind, und daß mit diesem Nachweis auch das in Einklang steht, was wir über die Pathogenitätsverhältnisse der hier in Frage stehenden Bakterien sagen können. Mögen die Paratyphus A-Bazillen im allgemeinen als nicht eben gefährliche Krankheitserreger, immerhin aber als Krankheitserreger gelten, hingegen die gewöhnlichen Colibazillen nicht, so gibt es Zwischenstufen, deren Pathogenität für Menschen noch nicht erwiesen, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering sein muß.

Geographisches über den Paratyphus A.

Deutschland:

Der Paratyphus A ist in Deutschland sehr selten. Vgl. die Aufzählung im Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann. II. Aufl. Bd. III. S. 1137.

Kolle (80) schreibt 1906: „Der Typ A des Paratyphusbacillus kommt als verbreiteter Krankheitserreger nicht in Frage. Sein Vorkommen ist eine Rarität und seine epidemiologische Bedeutung noch nicht erwiesen.“

Schweinburg (133): „Die Bazillen der Gruppe Paratyphus A scheinen beim Menschen keine große Rolle zu spielen.“

Häufiger sind Paratyphus A-Infektionen in Frankreich, Nordafrika, Indien, Japan, Amerika.

Frankreich:

Netter und Ribadeau-Dumas (100 u. 101): 32 Paratyphus A-Fälle.

Nordafrika:

Sacquépée (123): „Paratyphus A-Infektionen scheinen in Nordafrika häufiger vorzukommen."

Nicolle et Chatoire (103): Unter 66 typhösen Erkrankungen 16 Fälle von Paratyphus A.

Italien.

Carducci (22) hatte unter 6 Paratyphuskranken 3 Paratyphus A-Fälle.

Amerika:

Proescher und Roddy (111): Der Paratyphus A scheint in den U. S. häufiger vorzukommen als in Europa. Verfasser untersuchte seit 1. V. 07 bis 1. V. 08 im Alleghany General Hospital Pittsburg 262 Kranke mit Fieber oder abdominalen Erscheinungen und fand darunter 11 Proz. Typhus- und 8 Proz. Paratyphus A-Fälle. Insgesamt beobachtete Verfasser 48 neue Paratyphus A-Fälle.

Ceylon:

Castellani (25): Ceylon gehört zu den Ländern, in denen der Paratyphus endemisch ist, beide Typen der Krankheit, Paratyphus A u. B, kommen vor.

Indien:

Grattan u. Wood (48): In einem Lager in der Nähe von Luchnow waren im Jahre 1909 6 Paratyphus A-Fälle vorgekommen. Im Mai 1910 kamen kurz nacheinander 8 neue Fälle in Zugang."

Semple und Graig (138): „Bei einigen, klinisch als Typhus aufgetretenen Erkrankungen konnten auch Paratyphusbazillen gezüchtet, oder deren Anwesenheit durch die Gruber-Widal sche Reaktion nachgewiesen werden und zwar Paratyphus A- und B-Bazillen. Die Paratyphus A-Bazillen waren in der Mehrheit."

Sumatra:

Baermann und Eckersdorf (6): 8 Paratyphusfälle.

Japan:

T. Kabeshima (66) gibt eine Statistik über die Verbreitung der Typhus-, Paratyphus A und B-Fälle in der Kais. japanischen Marine von 1907 bis 1911:



1911	1910	1909	1908	1907	
106	212	118	307	372	Typhuskranke:
2·31	4·78	2·63	7·00	9·20	Morbidität pro 1000
13	28	22	32	34	gestorben
0·28	0·63	0·49	0·73	0·84	Sterblichkeit pro 1000
45	101	105	143	0	Paratyphus A-Kranke:
0·98	2·20	2·29	3·12	0	Morbidität pro 1000
0	1	5	1	0	gestorben
0	0·02	0·11	0·02	0	Sterblichkeit pro 1000
362	104	60	212	18	Paratyphus B-Kranke:
7·89	2·27	1·03	4·93	0·45	Morbidität pro 1000
0	0	0	0	0	gestorben

Typhus und Paratyphus kamen auf einigen Schiffen endemisch vor.

Klinisches.

Zur Beschreibung der Klinik des Paratyphus A standen mir aus der Literatur außer reichen allgemeinen Angaben folgende ausführliche Krankengeschichten zur Verfügung:

1 u. 2. Schottmüller. 2 Fälle (129).
 a) Paratyphus A + bronchitis.
 b) Paratyphus A + bronchitis + erysipeloid.

3. Brion und Kayser (17).
 Paratyphus A + Gonorrhöe. 3 Paratyphus A-Rezidive.

4 u. 5. Rolly. 2 Fälle (119).
 a) Unkomplizierter Paratyphus A.
 b) Paratyphus A mit Rezidiv.

6 bis 13. Baermann und Eckersdorf. 8 Fälle (6).
 a) Unkomplizierter Paratyphus A,
 b) unkomplizierter Paratyphus A,
 c) Pneumonie + Typhus + Paratyphus A,
 d) unkomplizierter Paratyphus A,
 e) unkomplizierter Paratyphus A,
 f) Paratyphus A. Leichtes Rezidiv,
 g) Paratyphus A + Gonorrhöe + Zystitis + Peritonitis + Adnextumor,
 h) Paratyphus A + Malaria + Pyelonephritis + Steinniere + Thrombose.

14. Blumenthal (9).
 Paratyphus A bei Cholezystitis.



15. Springer (140).
Paratyphus A bei Gallensteinen + Karzinom.

16. Aoki (5).
Paratyphus A-Bazillen in einem Bauchdeckenabszeß.

17. Eckert (34).
Meningitis purulenta, hervorgerufen durch Paratyphus A-Bazillen + Pneumokokken.

(Da Eckert angibt, daß die gezüchteten Stäbchen Traubenzucker nicht vergärten, bezweifele ich, daß es sich hier überhaupt um Paratyphus A -Bazillen handelte.)

18. Lagane (85): ,,Paratyphus A-Erkrankung bei einem Säugling von 8 Monaten.

Einige Krankengeschichten mögen hier Platz finden:

Baermann und Eckersdorf:

Fall 1. Nadimin. Aufnahme 1. V. 08. Entlassen 28. V. 08. Abgemagerter blasser Mann. Puls klein, etwas dikrot. Zunge dick belegt. Haut trocken und etwas gelb. Ziemlich schwerer Status typhosus. Milz I. Leukozyten 9600. Kein Eiweiß. Stuhl wässerig, Farbe bräunlichgrün, 5 bis 6 Stühle pro Tag, ohne Schleimbeimengung, kein Tenesmus. Stuhlbild 4 Tage unverändert, dann werden die Stühle bräunlich-schleimig, um einige Tage vor der Entlassung normal zu werden.

Temperaturen:

1. Tag	39·2	morgens;	36·8	abends
2. ,,	38·2	,,	37·0	,,
3. ,,	37·6	,,	38·0	,,
4. ,,	37·8	,,	38·4	,,
5. ,,	38·0	,,	39·2	,,
6. ,,	36·0	,,	37·4	,,
7. ,,	36·8	,,	37·0	,,
8. ,,	37·4	,,	37·6	,,

In den folgenden 5 Tagen traten noch abendliche Steigerungen bis 37·2 bis 37·4 auf, die dann dauernd normaler Temperatur wichen. Mit dem Normalwerden der Temperatur sinkt die Pulszahl auf etwa 80.

Leukozytenwerte: am	5.	Tage:	7500
,, ,,	11.	,,	7500
,, ,,	21.	,,	6400

Am 4. Tage in der Blutkultur Paratyphus A-Bazillen.

Schottmüller:

Fall Carl Müller. 46 Jahre alt. Weinküfer. Aufgenommen am 2. XI. 1900. Früher immer gesund. Erkrankte vor 3 Wochen mit Kopfschmerzen und

Mattigkeit. Seit 8 Tagen sind die Beschwerden stärker aufgetreten, seit 6 Tagen bettlägerig. In den letzten Nächten bestand Unruhe. Potator.

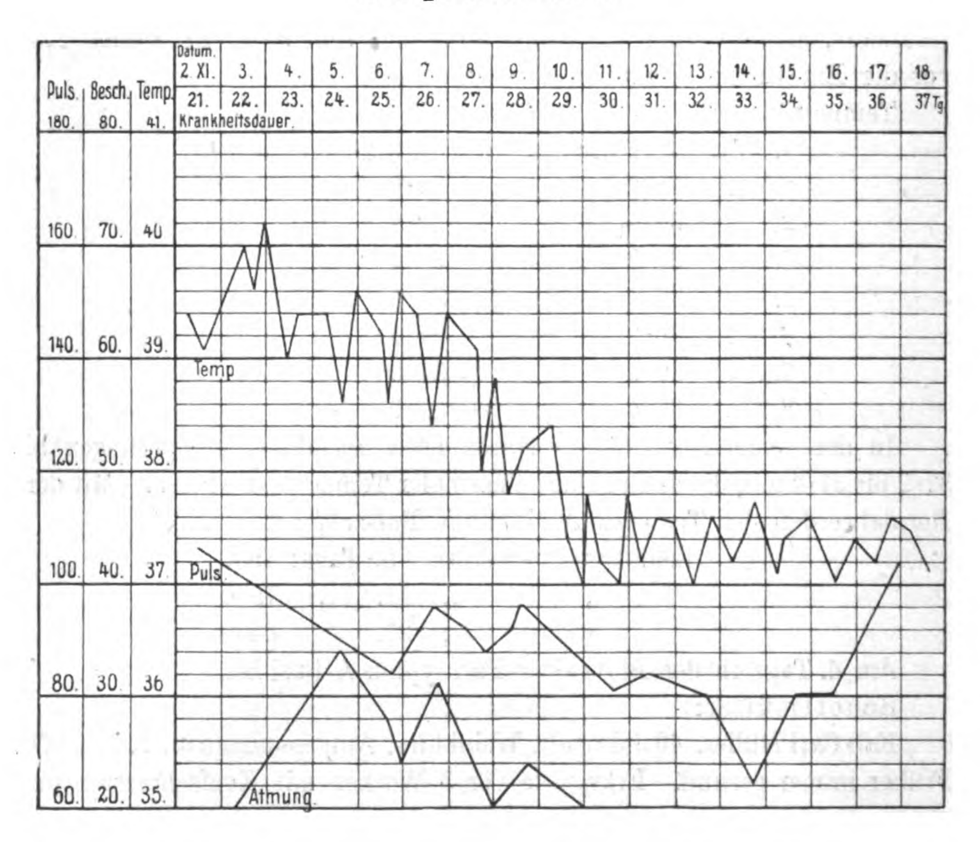
Status bei der Aufnahme: Kräftiger Mann in mäßigem Ernährungszustande. Sensorium leicht benommen. Zunge trocken und belegt. Rachenorgane sonst normal. Thorax gut gebaut. Atmung gleichmäßig. Geringe diffuse Bronchitis. Kein Auswurf. Herz nicht verbreitert. Töne rein, Puls voll, regelmäßig, etwas beschleunigt 104. Temp. 39·5. Abdomen leicht tympanitisch aufgetrieben. Auf Brust und Bauch geringe Zahl typischer Roseolen. Leber nicht vergrößert. Milz deutlich palpabel. Urin: Spur Eiweiß. Stuhl angehalten. Pat. klagt über starke Kopfschmerzen.

5. XI. Puls gut (96). Sensorium frei, über den Lungen bronchitische Geräusche. Einige neue Roseolen. Stuhl angehalten. Blutkultur: Paratyphus A.

8. XI. Bronchitis geringer. Roseolen blassen ab. Temperatur fällt lytisch ab. Allgemeinbefinden gut.

10. XI. Bronchitis und Roseolen verschwinden. Milz nicht mehr palpabel. Temperatur normal. Diurese 2000 bis 2300.

Temperaturkurve.



18. XI. Pat. fühlt sich noch matt. Befund normal. Dauernd fieberfrei.

14. XII. Geheilt entlassen.

Fall von Brion und Kayser.[1]

J. C. Zunächst ein in 12 Tagen abklingender leichter Typhus bzw. typhusähnliche Erkrankung. Fieberfreies Intervall und anscheinende Rekonvaleszenz bis zum 21. fieberfreien Tage, an diesem stellte sich unter schweren Krankheitserscheinungen hohes Fieber (40·5° C) ein; Roseolen, Milz, Durchfälle.

Dies zweite Fieberstadium dauert 5 Wochen an, es folgt nach nur 2 fieberfreien Tagen eine dritte Continua, die nach 4 Wochen abklingt.

Am 10. Krankheitstage Blutkultur negativ. Aus Stuhl allein B. parat. A gezüchtet.

Im Stuhl am 60. Krankheitstag Typhusbazillen, jedoch keine Paratyphus A und Paratyphus B-Bazillen. Im Urin vom 60. bis 130. Krankheitstag wiederholt nur Typhusbazillen.

Man hat es hier mit einem leichten Paratyphusfall zu tun, der sich erst in der Rekonvaleszenz in den 21, größtenteils auf dem Typhussaal zugebrachten, fieberfreien Tagen nachträglich mit Typhus infizierte.

Der Paratyphus A ist klinisch nicht von anderen typhösen Erkrankungen zu unterscheiden. Der Verlauf ist meist der eines mittelschweren Abdominaltyphus. Seinem Verlauf nach nimmt er oft eine Mittelstellung zwischen dem Typhus und Paratyphus B ein, d. h. er pflegt gewöhnlich leichter als ein Abdominaltyphus und schwerer als ein Paratyphus B zu verlaufen.

Anamnestisch finden sich Angaben von schlechtem Allgemeinbefinden, Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Abmagerung, Stuhlbeschwerden — Verstopfung oder Diarrhöen — Frösteln, unbestimmte Schmerzen in Brust oder Leib, die 10 bis 20 Tage bestehen, ehe die Patienten den Arzt aufsuchen. Ihr Befinden wird schlechter, sie werden bettlägerig. Ein Symptom, das wir nicht nur in unseren Fällen, sondern auch in der Literatur häufig anamnestisch und während des Krankheitsverlaufes finden, sind Klagen über oft recht heftige Kopfschmerzen. Wegen des schleichenden Beginnens hat man wohl selten die Gelegenheit, den Paratyphus A von Anfang an zu beobachten. Wir können jedoch eine Inkubationszeit von 2 bis 3 Wochen annehmen.

Bei der Aufnahme findet sich meistens ein mittelschwerer Status typhosus, selten sind die Fälle, in denen die Patienten einen schwer toxischen Eindruck machen. Man findet: Leichte Benommenheit, Schlaflosigkeit

[1] *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* Bd. LXXXV.



oder Schlafsucht, Zyanose des Gesichtes, die in den uns bekannten Fällen nie stärkere Grade erreichten. Die Haut ist oft trocken und glanzlos. Die Lippen sind trocken, oft mit leichten Borken belegt. Ein Herpes wurde nie beobachtet. Die Zunge ist fuliginös, trocken, meist mit einem dicken weißlichen oder graugelben Belag versehen, der uncharakteristisch wieder verschwindet.

Die oberen Luftwege zeigen oft katarrhalische Erscheinungen, Schnupfen, leichte Rötung und Schwellung der Tonsillen, auch Laryngitis wurde beobachtet. Ferner finden sich bronchitische Erscheinungen, zuweilen Pneumonien und Pleuritiden.

Kreislauforgane: Mehrere Autoren berichten, daß sie häufig eine relative Pulsbeschleunigung beobachteten, doch finden wir in der Literatur nie Angaben, daß der Puls über 120 stieg. Ich habe den Eindruck, daß man der Fieberhöhe gegenüber eher von einer relativen Pulsverlangsamung, ähnlich wie beim Typhus sprechen kann. Baermann und Eckersdorf heben bei ihren Fällen hervor, daß der Puls klein und dikrot sei. Die Literatur bestätigt das nicht als Regel.

Die Leukozytenzählung hat m. E. für die Diagnose wenig Wert. In der Literatur sind normale, leicht erhöhte und auch verringerte Werte angegeben. Meist scheint eine relative Leukopenie zu bestehen.

Die Temperatur zeigt nicht ganz den typischen Verlauf wie beim Abdominaltyphus. Es kommen abortive Fälle vor, bei denen die Temperatur kaum erhöht ist, ferner Erkrankungen, deren Dauer zwischen 2 bis 3 Wochen und 2 Monaten schwankt. Dementsprechend ist auch die Temperaturkurve. Gewöhnlich ist aber langsames Ansteigen, Continua, steile Kurven und lytischer Abfall zu beobachten, wenn auch nicht so ausgesprochen wie beim klassischen Typhus. Hyperpyrexien sind, wie schon Proescher hervorhebt, nie zu beobachten.

Abdominalorgane: Unbestimmte Schmerzen im Leibe, die wohl in den Stuhlbeschwerden ihre Ursache haben, Ileocoecalgurren, Meteorismus, vergrößerte Milz, zuweilen vergrößerte Leber. Roseolen etwa in der Hälfte der Fälle. Im Urin nie Eiweiß. Die Angaben über die Diazoreaktion sind schwankend. Der Indikangehalt ist zuweilen etwas vermehrt.

Über die Stuhlbeschwerden ihrer 8 Patienten geben Baermann und Eckersdorf zusammenfassend folgendes an: „Bei allen Patienten, mit einer Ausnahme, im Beginn der Erkrankung diarrhöische Stühle, die 3 bis 6 mal pro Tag entleert wurden. Diese Stühle wurden allmählich bräunlich-schleimig bei den rasch ablaufenden Fällen; bei den mehr chronisch verlaufenden kam es zur Absonderung von Eitermengen, die gewöhnlich isoliert neben dem Stuhl lagen. Einige Male war diesen Stühlen etwas Blut bei-

gemischt. Merkwürdig war, daß die Besserung im Allgemeinbefinden der Patienten immer gleichzeitig mit dem Normalwerden der Stühle eintrat."

In anderen Fällen besteht wieder Verstopfung, oder das Stuhlbild weicht überhaupt nicht vom normalen ab.

Das klinische Bild einer akuten Gastroenteritis, hervorgerufen durch Paratyphus A-Bazillen, ist von Schottmüller und Schöne, das des chronischen Darmkatarrhs von Bondi und Martini beobachtet worden.

Nach Proescher soll der Paratyphus A stets akut, oft mit Schüttelfrost, Nackensteifigkeit, Kopfschmerzen, Pharyngitis beginnen, jedoch kürzer und milder als der Abdominaltyphus verlaufen.

Schottmüller hebt ebenfalls Nackensteifigkeit, Kopf- und Rückenschmerzen, sowie Nasenbluten und u. a. im weiteren Verlauf Anorexie hervor.

Darmblutungen sind häufiger beobachtet.

Rezidive sind sehr häufig.

Als Komplikationen sind beschrieben: Paratyphus A-Fälle und Bronchitis, Pneumonie, Gallensteinleiden, Parotitis, Gonorrhöe, Zystitis, Peritonitis, Pyelonephritis, Myositis, eitrige Gelenkentzündungen, Karzinom, Malaria, Phlebitis, Thrombose.

Nachkrankheiten beim Paratyphus A finden sich selten.

Es sind Mischinfektionen des Paratyphus A mit Typhus, Paratyphus B und Staphylococcus albus und Pneumokokken beobachtet.

Der Paratyphus A-Bacillus besitzt septikämische und pyogene Eigenschaften.

Lokale Erkrankungsprozesse, durch Paratyphus A-Bazillen hervorgerufen, sind verhältnismäßig selten beschrieben worden. Im Jahre 1896 wurde zuerst von Gwyn in einem Halsabszeß eines Phthisikers im Eiter ein von ihm B. paracoli genannter Mikroorganismus nachgewiesen, der nach späteren Untersuchungen als B. parat. A angesehen werden muß.

Birt gewann in einem Falle aus dem Eiter eines periostalen Abszesses einen Mikroorganismus mit den Eigenschaften des Paratyphus A.

Aoki beschreibt folgenden Fall:

„F. L. 69 Jahre alt.

Anamnese: Pat. war nie krank, nur in letzter Zeit Kopfschmerzen. In den letzten 5 Wochen bildete sich eine Anschwellung in der rechten Unterbauchseite, die anfangs klein war, allmählich aber an Größe zunahm. Unbedeutender Schmerz und scheinbar unbedeutendes Fieber. Stuhlgang etwas angehalten. Allgemeinbefinden der Pat. gut. An Typhus oder typhusähnlichen Erkrankungen hat sie nach eigener und des Hausarztes Angabe nie gelitten.



Status: In der rechten Bauchseite ein kindskopfgroßer, von normaler Haut bedeckter Tumor, welcher druckempfindlich ist (Abszeß). Operation: Inzision. Abszeßhöhle ist ganz in der Bauchdecke abgekapselt und kommuniziert nicht mit dem Peritoneum. Eiter bräunlich, ohne besonderen Geruch.

Parat. A-Bazillen, gezüchtet aus Eiter und Fäzes, $^1/_4$ Jahr später wieder aus Fäzes. Glatte Heilung des Abszesses ohne Komplikationen.

Vielfach schon, zuerst wohl von Kayser, ist auf die große Bedeutung der Gallenblase und der Gallenwege bei Typhusbazillenträgern hingewiesen. Die Galle spielt ja als Elektivnährboden in der Diagnose typhöser Erkrankungen eine große Rolle, da sie das Wachstum der Bakterien der Typhusgruppe anderen Bakterien gegenüber begünstigt. Windsor fand unter 89 Gallenblasen von Leichen und 14 von Operationen je 1 mal Paratyphus A-Bazillen.

Ich fand in der Literatur 2 Fälle von Paratyphus A mit Beziehung zu den Gallenwegen.

Blumenthal züchtete in einem Fall von Cholezystitis mit Gallensteinen aus dem Gallenblaseninhalt Paratyphus A-Bazillen.

Springer beschreibt folgenden Fall:

Eine 68jährige Schifferswitwe, J. H., die seit 1870 etwa 30 Jahre ununterbrochen mit ihrem Mann auf einem Elbkahn gefahren war, nie einen Typhus oder diesem ähnliche Erkrankung durchgemacht haben will, hat vor etwa 30 Jahren 2 Jahre hindurch an außerordentlich heftigen und häufigen Gallensteinkoliken gelitten, die später nicht wieder auftraten. Im September 1910 erkrankte die Pat. eines Nachts mit Erbrechen und Durchfällen heftiger Natur, denen unmittelbar Verstopfung folgte. Am 21. Januar stellte sich starke Gelbsucht ein.

Bei der Aufnahme fand sich neben hochgradigem Ikterus in der rechten Oberbauchgegend, entsprechend der Gallenblase am unteren Leberrande, ein kindskopfgroßer, harter, höckeriger Tumor, der bei der Atmung auf und niedersteigt und leicht druckschmerzhaft ist.

Bei der Operation fand man die dünnwandige Gallenblase ganz mit Steinen angefüllt. Der Ductus choledochus war enorm erweitert, daumendick und prall gefüllt; an seiner Einmündung ins Duodenum lag ein großer, harter, höckeriger Tumor, ein Karzinom, an dem Pat. später starb. Bei der Eröffnung des Ductus choledochus entleert sich eine Menge eitrigen Schleimes, keine Galle. Aus dem Schleim wurden Paratyphus A-Bazillen gezüchtet, nicht jedoch aus Fäzes und Urin. Als sie 4 Wochen später starb,

wurden aus der Galle wiederum Paratyphus A-Bazillen in Reinkultur gezüchtet.

Schließlich gebe ich noch eine von Kayser (69) im Jahre 1904 aufgestellte Zusammenfassung der bis dahin bekannten Paratyphus A-Fälle wieder, um ein Bild der gewöhnlichen Verlaufsarten des Paratyphus A zu zeigen.

Der B. parat. A wurde gezüchtet:

Gwyn: 28j. Patient. Blutkultur. Die Bazillen werden 1 : 200 agglutiniert vom Pat.-Ser. Typhus Widal = 0. Typischer Typhus in Prodromen und Verlauf: Fieber, Milzschwellung, Roseolen, Durchfälle, Hämorrhagien, Diazoreaktion.

Schottmüller: Pat. Müller. 26 J. Blutkultur. Die Bazillen werden vom Pat.-Serum 1 : 100 agglutiniert. Typhus Widal = 0. Bietet das Bild eines Typhus abdominalis: Temperaturkurven, Puls, Benommenheit, Zunge, Milztumor, Roseolen, komplizierende Bronchitis.

Schottmüller: Pat. Barz. 46 J. Blutkultur. Bazillen 1 : 50 agglutiniert vom Pat.-Serum. Klinisch vollkommener Typhus.

Brion-Kayser: 16jähriges Mädchen, Kultur aus Roseolen, Venenblut, Stuhl, Urin, Vaginal- und Urethraleiter. Die Bazillen werden vom Pat.-Serum 1 : 1000 agglutiniert. Typhus Widal = 0. Typische Typhuserscheinungen: Fieber, Milz, Roseolen, Diazo, Rezidive.

Colemann-Buxton: 26jährige Frau. Blutkultur. Prüfung durch Seroreaktion. Typhus Widal 1:20 = +. Typhus abdominalis nach klinischen Erscheinungen: Fieber, Epistaxis, Milztumor, Darmerscheinungen, Albumen.

Johnston: Blutkultur. Identifizierung durch Seroreaktion. Typhus Widal = 0. Klinischer Verlauf: Anamnese, Fieber, Roseolen, Milztumor, Diazo, Darmerscheinungen.

Hewlett: 34jähr. Mann. Blutkultur. Baz. vom Pat.-Serum 1 : 100 agglutiniert. Klinischer Typhus in Anamnese, Fieber, Roseolen, Darmerscheinungen.

H. Bonhoff. Einige Paratyphusfälle, bei denen aus dem Stuhl nur Parat. A gezüchtet wurde. Diese wurden vom Pat.-Serum agglutiniert. Dauer 10 bis 14 Tage. Sehr schnelle Rekonvaleszenz. Gastrisches Fieber.

Julie Cl. 18 Jahr, erkrankt am 13. Juli 1904 unter Kopfweh, Nasenbluten, Leibschmerzen und Durchfällen. Am 23. Juli Aufnahme in die Klinik. Leichter Status typhosus. Milz palpabel. Blutserum agglutiniert Par. A-Bazillen 1 : 500, Eberthsche und Par. B-Baz. gar nicht. Absteigendes remittierendes Fieber (in maximo 39·6) Puls 125. 30. Juli. Fäzes. Par. A positiv, (Titer 1 : 7000), vom Pat.-Serum 1 : 400 agglutiniert. Urin 0. Am 30. VII. fieberfrei. Rasches Abklingen der Beschwerden.



Cushing: 27jähr. Mann macht einen schweren Par. A durch mit Rezidiv. Nach etwa 7 Monaten wird aus einer Knocheneiterung Par. A gezüchtet. Das Pat.-Serum agglutiniert ihn 1:800. Typhus Widal = 0.

Mortalität und Prognose.

Die Mortalität der Paratyphus A-Erkrankungen ist eine geringe. Proescher und Roddy geben sie bei ihren Fällen mit 2 Proz. an. Vgl. vorn die Statistik über Erkrankungs- und Todesfälle von Paratyphus A in der Kais. japanischen Marine.

Die Prognose der Krankheit ist günstig. Auch bei stürmischem Beginn und toxischen Zuständen endigt die Krankheit meist mit Genesung ohne Nachkrankheiten, nur Rezidive sind zu befürchten.

Fundorte der Bazillen im Körper.

Da es sich bei Paratyphus A um einen spetikämischen Prozeß handelt, lassen sich die Krankheitserreger aus dem Blute züchten, am besten während der 4 bis 5 ersten Fiebertage, während im Gegensatz zu den Typhusbazillen bereits am 8. Tage die Isolierung der Paratyphus A-Bazillen selten möglich ist. Die Fundorte der Bazillen im Körper sind recht zahlreich — wohl heute fast schon eben so zahlreich, als die der seit 25 Jahren bekannten Typhusbazillen. In sehr vielen Fällen wurden sie in den Fäzes gefunden, auf der Höhe des Krankheitsprozesses manchmal fast ausschließlich. Im Harn gelang ihr Nachweis zu verschiedenen Malen. Auch in der Milz, der Galle, in den Mesenterialdrüsen, im Lumbalpunktat, in einem Rippen-, einem Schilddrüsen- und einem Hodenabszeß, in den Roseolen, im Vaginalschleim wurden sie konstatiert.

Pathologische Anatomie.

Es liegen erst wenig Obduktionsbefunde von Paratyphus A-Fällen vor, so daß es unmöglich ist, schon ein abgeschlossenes Bild der pathologischen Anatomie des Paratyphus A zu geben. Ich muß mich daher auf einige Literaturauszüge beschränken.

Saltikow (125). Von Paratyphus A-Fällen sind 5 Sektionen beschrieben bei Krankheit mit typhusähnlichem Bilde. Eins fügt Verfasser hinzu. Bei Paratyphus A wurden nur 2mal typhusähnliche Darmgeschwüre gefunden, 4mal bestand keine Veränderung des lymphatischen Apparates. Die sonstigen Veränderungen, Milztumor, trübe Schwellung von Nieren, Leber, sind nichts Spezifisches.

Castellani (25) sah 1907 in Ceylon 5 Fälle von Paratyphus A, ein Fall endete letal. Die Veränderungen des Darmtraktus waren denen des

Abdominaltyphus völlig ähnlich. Er fand nämlich im untersten Ileum zahlreiche Geschwüre; die Mesenterialdrüsen waren stark geschwollen. Aus der Milz und den Lymphdrüsen wurden Paratyphus A-Bazillen in Reinkultur gezüchtet.

Birt sah in einem typhusähnlichen Falle mit positivem Befund von Paratyphus A-Bazillen in der Milz die für Typhus charakteristischen Geschwüre.

Riberau fand bei einem Paratyphus A-Fall weder in den Peyerschen Plaques noch in den Lymphdrüsen Veränderungen, sondern nur eine leichte Rötung und Schwellung der Darmschleimhaut.

Baermann und Eckersdorf hatten 2 Todesfälle, die an Komplikationen starben, bei denen sie Gelegenheit hatten, die Darmveränderungen bei Paratyphus A zu beobachten. Sie schreiben darüber.

Fall I. Das anatomische Bild des Magendarmtraktus war folgendes: Zunge, Rachen, Ösophagus, Magen, Duodenum frei. Unmittelbar hinter dem Duodenum beginnt eine die Mukosa ganz gleichmäßig durchsetzende, grün schwärzliche, schiefrige Verfärbung.

Etwa in der Höhe des Ileums geht diese schiefrige Verfärbung allmählich in eine dunkelrote, sammetartige über, welche die Höhe der Falten gleichmäßig überzieht und, etwas weniger ausgeprägt, auch in die Täler hinabsteigt. Nirgends finden sich Blutaustritte. Die gesamte Dünndarmmukosa ist — nach unten an Intensität zunehmend — geschwellt, von sukkulenter Beschaffenheit, von dünnflüssigem Schleim überzogen. Von den follikulären Apparaten im Ileum sind nur die aggregierten Follikel erkennbar; sie sind klein, liegen ganz im Niveau der Mukosa, sind von derselben sammetroten Farbe. Der Darminhalt besteht aus grünlichen, schleimig dünnen Stühlen, der mit Gasblasen vermischt ist.

Die Mukosa des Dickdarms ist gleichfalls geschwellt, sukkulent, sammetrot, am gleichmäßigsten im Colon ascendens, S. romanum und rectum. Dazwischen sind die Schwellungszustände mehr zungenförmig, inselartig und entsprechen wohl dem Kontraktionszustand des Dickdarms.

Im Anfang des Querkolons eine fingerlange, derb granulierte, gelbgraue schmale Strecke von festhaftender narbiger Schleimhaut.

Mesenterial- und Retroperitonealdrüsen bis bohnengroß, weich, dunkelrot, injiziert. Impfung aus Dünn- und Dickdarminhalt, ferner aus den oberflächlichen Darmschichten des Dünn- und Dickdarmes, sowie aus den Mesenterialdrüsen ergaben reichlich Paratyphus A-Bazillen.

Fall II. Zunge dick belegt, Ösophagus, Magen blaß, etwa $^3/_4$ cm vor der Klappe beginnt eine diffuse, dunkelrote Schwellung der Mukosa, der viel dünner, z.T. eitriger Schleim aufgelagert ist; die Follikel sind klein,



ganz blaß. Die ganze Dickdarmmukosa ist geschwellt, mit dünnem, eitrigem Schleim überzogen und auf große Strecken hochrot injiziert. Am stärksten ist die Injektion im oberen Kolon und Rektum, hier ist auch der Inhalt rein eitrig, dabei etwas zäh anhaftend. Im Rektum zahlreiche, kleinste, eitergefüllte Abszeßhöhlen, nach deren Entleerung die Schleimhaut wie ein Sieb durchlöchert ist. Im Abszeßeiter und der Abszeßwand keine Amöben, wohl aber im Darm ankylostoma. Mesenterialdrüsen klein, Retroperitonealdrüsen derb, gelblich, bohnengroß.

Aus Ileum und Dickdarminhalt, ferner aus den oberflächlichen Darmschichten des Ileums und Dickdarmes und aus den Mesenterialdrüsen werden reichlich Paratyphusbazillen gezüchtet.

Bei der Sektion fand sich in beiden Fällen eine diffuse, katarrhalische, schleimig-eitrige Entzündung des Dünn- und Dickdarmes. In beiden Fällen war es nicht zu Erosionen oder Substanzverlusten gekommen. Die follikulären Apparate waren nicht mitbeteiligt, die Mesenterialdrüsen in einem Falle mitergriffen.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um keinen Prozeß, der in den follikulären Apparaten des Darmes lokalisiert ist, sondern um eine diffuse, katarrhalische Darmentzündung. Die leichteren Fälle sind wohl so zu verstehen, daß der katarrhalische Prozeß ein rasch ablaufender und räumlich begrenzter ist. Dadurch wird auch verständlich, daß es bei hohem Sitz und bei geringer Ausdehnung in den leichtesten Fällen nicht zu erkennbaren Stuhlveränderungen kommt.

Epidemiologie.

Wie der Paratyphus A-Bacillus klinisch und kulturell dem Typhusbacillus näher steht als dem Paratyphus B-Bacillus, so ähnelt er ihm auch in epidemiologischer Beziehung. Er hat nicht die große Verbreitung wie der Paratyphus B-Bacillus.

Wo größere Paratyphus A-Epidemien beobachtet sind, sind sie gewöhnlich auf Bazillenträger zurückzuführen. Diese spielen gerade beim Paratyphus A eine große Rolle.

Am stärksten scheint der Paratyphus A in Indien verbreitet zu sein, von dort besitzen wir auch die meisten epidemiologischen Angaben.

Firth (39) schreibt: Die Entleerungen von fieberhaft Darmkranken wurden bei den eurpoäischen Truppen in Indien 1908/09 gründlich untersucht. Es gelang auf diese Weise unter 1229 Fällen von fieberhafter Enteritis 14 Proz. der Fälle als Paratyphus A-Bazillenträger nachzuweisen (1 Proz. chronische, d. h. länger als 6 Monate ausscheidende und 13 Proz. akute) und deren sehr gefährlichen Wiedereintritt bei den Truppen zu verhindern.



Grattan und Wood (48): Die Bazillenträger haben bei der Ausbreitung der Paratyphus A-Infektion eine gewisse Bedeutung, weil die Krankheit infolge ihres überwiegend milden Verlaufes häufig nicht erkannt wird, und die Patienten dann als nicht infektionsfähig betrachtet werden. Solche nicht abgesonderten Paratyphus A-Kranke bzw. -Rekonvaleszenten waren wiederholt der Ausgang für Epidemien. Chronische Bazillenträger, d. h. solche mit einer mehr als 3 Monate währenden Bazillenausscheidung sind sehr selten.

Die Verfasser glauben, daß etwa $^1/_3$ der Fälle von sogenanntem „Fieber unbekannten Ursprungs" in Indien durch Paratyphus A-Infektion verursacht wird. Derartige Fieber spielen ein wichtige Rolle, wenn man bedenkt, daß z. B. im Jahre 1909 allein unter den englischen Soldaten 4386 solcher Erkrankungen beobachtet wurden.

Windsor (155): Als die wahrscheinlichste Ursache einer Epidemie von 8 Fällen in einem englischen Lager in Indien konnte ein Mann ermittelt werden, der einzige unter 154, der eine positive Widalreaktion für Paratyphus A hatte, der als Küchenordonnanz beschäftigt gewesen war und vor einigen Monaten an Cholecystitis-verdächtigen Erscheinungen gelitten hatte.

Therapie und Bekämpfung.

Mit chemischen Mitteln eine Vernichtung der Paratyphus A Keime im Körper zu erzielen, ist uns noch nicht gelungen. Auch schlugen Versuche fehl, die darauf hinzielten, die pathogenen Keime im Darmkanal durch Überwuchern mit einer anderen, harmlosen Bakterienart abzutöten, wie dies Bondi bei einem Paratyphus A-Fall mit Joghurtmilch versuchte. Günstige Erfahrungen werden über die Behandlung, besonders der Bazillenträger, mit Tierkohle berichtet, doch läßt sich darüber noch kein abschließendes Urteil fällen.

Den einzelnen Kranken können wir nur symptomatisch behandeln und Schädlichkeiten von ihm fernhalten. Besonders wichtig ist die Regelung der Diät. Auch nach Abfall des Fiebers soll man noch längere Zeit Bettruhe und Diät beibehalten, um einem Rezidiv vorzubeugen.

Über den prophylaktischen bzw. therapeutischen Wert der Schutzimpfung werden wir weiter unten zu sprechen haben.

Unsere Maßnahmen decken sich sonst mit den beim Typhus vorgeschlagenen: Anzeigepflicht, Isolierung der Kranken — jede Typhusart für sich! — Ausfindigmachen der Verdächtigen und Erforschung des Infektionsweges, Desinfektion sämtlicher Abgänge, sowie der Wäsche usw., Überwachung des Nahrungsmittelverkehrs, Verbot oder Beschränkung der Benutzung von Wasserversorgungsanlagen.





Tierpathogenität.

Die Pathogenität der Paratyphus A-Bazillen ist eine beträchtliche für weiße Mäuse, und zwar bei jedem Infektionsmodus. Nach Kayser, Kempff und Clemens gingen ausgewachsene weiße Mäuse bei Verfütterung lebender Paratyphus A-Bazillen nach spätestens 24 Stunden unter enteritischen Erscheinungen zugrunde. Die Sektion zeigte Milzschwellung und starke Entzündung des Dünndarms, jedoch keine Dickdarmaffektion.

Dagegen konnte Korte Bazillen vom Typ B an weiße Mäuse und Meerschweinchen verfüttern, ohne sie nennenswert krank zu machen.

Bock verfütterte Teile 20stündiger Agarkultur von Paratyphus A., in Bouillon aufgeschwemmt, auf Brot. Diese führten erst nach 2 bis 7 Tagen den Tod weißer Mäuse herbei, bei Paratyphus B starben nur wenige, sie erkrankten meist für 2 bis 3 Tage und erholten sich wieder. Ähnliches Resultat hatte die Fütterung, wenn dazu Kulturen verwandt wurden, welche 24 Stunden in Milch gezüchtet waren. Die Sektion bei den schnell verlaufenden Fällen ergab deutlich blutig-glasigen Darminhalt mit Schwellung der Peyerschen Plaques und dunkelrote Färbung der geschwollenen Milz. Im Ausstrich waren zahlreiche, meist polgefärbte Stäbchen, oft in Häufchen zusammenliegend, vorhanden. Lebten die Tiere länger als etwa 4 Tage nach der Fütterung, so wurde häufig blutiges Exsudat in der Bauchhöhle, Hämorrhagien in den Lungen, auch pneumonische Verdichtungen festgestellt. Die Bazillen konnten aus diesen Organen gezüchtet werden. In der Leber zeigten sich bisweilen nahe am Rande weißliche nekrotische Stellen, die gleichfalls Bazillen enthielten.

Bei subkutaner Einspritzung von 0·3 ccm einer 24stündigen Bouillonkultur waren nach Brion und Kayser weiße Mäuse nach wenigen Stunden schwer krank, sie starben 14, spätestens 24 Stunden nach der Einspritzung.

Meerschweinchen und Kaninchen sind nach Kempff der Infektion durch Verfütterung von Paratyphus A-Bazillen nicht zugänglich.

Über subkutane und intraperitoneale Infektion schwanken die Angaben. Während Blumenthal angibt, daß eine Normalöse einer 24stündigen Agarkultur, in 1 ccm Bouillon verteilt und intravenös injiziert, nicht imstande war, ein Meerschweinchen von 200 g nennenswert krank zu machen, gibt Clemens an, daß bei Meerschweinchen und Kaninchen bei subkutaner Infektion schon geringe Mengen tödlich wirken.

Bei den Versuchen von Kayser starb ein Meerschweinchen von 215 g bei intraperitonealer Einverleibung von 2 mg 24stündigem Agarrasen nach 12 Stunden. Tiere von 350 g starben etwa 36 Stunden nach intraperitonealer Einverleibung. Ein Kaninchen von 1980 g wurde nach intravenöser Einverleibung von 4 ccm Paratyphus A-Bouillonkultur (24stündig) schwer krank,



erholte sich aber nach Wochen wieder. Jüngere Tiere gingen mit dieser Menge zugrunde.

Brion und Kayser (17) machen folgende ausführlichen Angaben:

Ein Meerschweinchen von 358 g vertrug 3 ccm Bouillonkultur (subkutan), nahm aber gehörig an Gewicht ab. Dagegen starben jüngere Tiere (unter 200 g) 16 bis 20 Stunden nach Einspritzung von 4 ccm in die Bauchgegend, sie hatten gleichmäßig eine mehrstündige Agonie, während der sie im Liegen sehr lebhafte Bewegungen, besonders mit den Extremitäten ausführten. Das eingeführte Bacterium sahen wir außer an der entzündeten Injektionsstelle in Blut und Milz.

Nach Eingabe von 4 ccm Bouillonkultur blieb ein Kaninchen von 1135 g am Leben. Erhielt ein Tier von 1545 g Gewicht in mehrtägigen Pausen zunächst 5 und dann 10 ccm einer durch Erhitzen ($^1/_4$ Stunde auf 56° C) abgeschwächten Kultur unter die Bauchhaut, so magerte es bis 1200g ab und starb nach 5 Wochen. An dem Orte der Injektion war ein talergroßes Stück Haut nekrotisch abgestoßen, darunter hellgelber, unangenehm riechender, Eiter, in welchem sich allein das Par. A-Stäbchen fand. Diese pyogenen Eigenschaften bestätigt Clemens. Das Unterhautzellgewebe war im Umkreis von 7 cm sulzig geschwellt und stark entzündlich gerötet. Dabei bestand seröse Pleuritis und Pericarditis adhaesiva. Die Milz war nicht besonders vergrößert. Paratyphus A. konnten aus der Ödem- und Pleuraflüssigkeit, Herzblut und Milz gezüchtet werden.

Versuche an anderen Tieren sind mir nicht bekannt geworden. Doch verdienen die Angaben von Seiffert (136) Beachtung, da sie differentialdiagnostische Merkmale zwischen Par. A- und Par. B-Bazillen bei Infektion von Tauben feststellen. Spritzt man $^1/_{10}$ ccm einer 24stündigen, nicht abgetöteten Kultur von Paratyphus B-Bazillen einer Taube in den Brustmuskel, so ist nach etwa 8 Tagen bei der Taube ein deutlicher Schwund des gespritzten Muskels durch Palpation fühlbar. Dieser Schwund schreitet derart fort, daß nach 10 bis 12 Tagen kaum noch etwas vom Muskel fühlbar ist. Die Taube stirbt bei virulenten Stämmen nach etwa 15 bis 18 Tagen. Nur bei den typhischen Paratyphus B-Stämmen tritt diese muskuläre Degeneration auf. Tauben, die mit verschiedenen Paratyphus A-Kulturen gespritzt waren, zeigten nicht die geringste Veränderung.

Bakteriologie.

Morphologie.

Morphologisch gleicht der Paratyphus A-Bacillus den anderen Arten der Typhus-Coligruppe. Es sind kurze, schlanke, an beiden Polenden abgerun-



dete Stäbchen, die in tierischen Geweben (Blut, Eiter, Milz) nach kurzer Karbolfuchsintinktion Polfärbung zeigen, geringere solche, die aus Traubenzuckerbouillon und von der Kartoffel stammen. Die kleinsten Formen kommen in Nährgelatine, auf Agarboden und in Milch vor. Ein Auswachsen zu langen Fäden ist nicht beobachtet. Jedoch geben Schottmüller und Steinhaus an, daß sie Fadenbildung sahen.

Färbbarkeit.

Sie färben sich gut mit gewöhnlichen Anilinfarben. Die Gramfarbe nehmen sie nicht an.

Temperaturoptimum.

Bei 37° C gedeiht das Bacterium vorzüglich, auch bei 21 ° C geht die Entwicklung gut vor sich; von 38° C fängt die wachstumshemmende Wirkung der Temperaturen an.

Sauerstoffbedürfnis.

Die Paratyphus A-Bazillen sind fakultative Anaerobier.

Beweglichkeit.

Ihre Beweglichkeit ist meist sehr lebhaft. Liachowetzki (88) hat nach eigener Methode die mittleren Größen der flächenhaften Fortbewegung der Typhus-Colibazillen bei Brutschranktemperatur berechnet und diese in Millimeter in folgender Tabelle dargestellt.

	Nr.	Stunden						
		1	2	3	5	6—8	10—16	24
Typhus	1	95·0	216·3	301·6	624·1	1306·7	3759·1	16733·1
	2	—	—	—	—	—	2640·7	8588·8
	3	—	—	—	—	—	1962·5	—
	4	—	—	—	—	—	—	7850·0
	5	—	113·0	—	—	—	—	—
Paratyphus A	1	136·8	352·8	—	—	—	—	—
	2	—	78·5	—	—	—	4727·1	—
	3	—	28·3	—	—	1661·0	—	—
	4	—	132·7	—	—	452.2	—	—
Paratyphus B	1	—	554·4	—	—	1519·8	—	—

Resistenz.

Über die Resistenz der Paratyphus A-Bazillen fand ich folgende Literaturangaben:



Kempff (75). Die Zeitdauer für die Abtötung der Paratyphus A-Bazillen bei 56 °C beträgt 20 Minuten; bei gewöhnlicher Temperatur in 50 Proz. Glyzerinwasser 14 Tage, in 10 Proz. NaCl + 40 Proz. Wasser und 50 Proz. Glyzerin 8 Tage.

Heim (54). Typhusb., an Seidenfäden dunkel aufbewahrt, waren noch am 213. Tage lebensfähig, ebenso Paratyphus A- und B-Bazillen, weniger lange Colibazillen.

Mitra (95). Der Paratyphus A-Bacillus hat eine sehr geringe Widerstandsfähigkeit gegen die verschiedenen Fettsäuren. Der Parat. B-, Typhus- und Colibacillus können sich in einem an den genannten Säuren reichen Milieu entwickeln.

Cannata und Mitra (21). Einige Milchfermente (B. bulgaricus, Milchsäurebacillus, monococcus, B. butyricus, B. subtilis) besitzen eine ausgesprochen antibakterielle Wirkung gegen den Typhus, Par. A- und B- und Dysenteriebacillus. Die Virulenz des Typhus-, Par. A- und B-Bacillus wird aufgehoben. In hohen Dosen eingeimpft, zeigen sie kein pathogenes Vermögen mehr.

Gildemeister (45). Bakterien der Typhusgruppe sind wenig resistent gegen Antiformin.

Auflösung verschiedener Bakterien in Antiformin.

Bakterienart	Konzentration der Antiforminlösung in Proz.			
	20 Proz.	10 Proz.	5 Proz.	1 Proz.
	Zeitdauer der Auflösung in Minuten.			
Typhus	$1^1/_2$—2	$3^1/_2$—4	6—7	25—28
Paratyphus A	2	$3^1/_2$—4	7—8	25—28
Paratyphus B	2	4—5	8—9	27—30
Coli	2	5	9—10	35—37
	Auflösung in Eau de Javelle			
Typhus	15—16	42—45	90—120	nach 24 Stdn. nicht aufgel. Flüssigkeit getrübt
Paratyphus A	16—17	42—45	90—120	
Paratyphus B	16—17	46—50	90—120	
Coli	16—17	46—50	90—120	

Porcelli-Titone (108). Zur Prüfung der Einwirkung ultravioletter Strahlen auf die Bakterien der Typhus-Coligruppe nahm Verf. 2 Tropfen einer 18stündigen Bouillonkultur auf 6 Tropfen physiologischer Lösung. Parat. A- und B-Bazillen verhielten sich gleich. Paratyphus gibt folgende Tabelle:

Zeit der Aussetzung ultravioletter Strahlen	Typhus	P. A. = P. B.	Coli	Entwicklung in Agar			Entwicklung in Bouillon		
				Typhus	P. A. = P. B.	Coli	Typhus	P. A. = P. B.	Coli
Minuten									
0	++++	+++	+++	Reichliche Entwicklung	Reichliche Entwicklung	Reichliche Entwicklung	+++	+++	
2	++++	+++	+++	Zahlreiche isolierte Kolonien	Keine Entwicklung	22 Kolonien	—	—	
4	++++	+++	+++	10 Kolonien	„	3 Kolonien	—	—	
6	++++	+++	+++	Keine Entwicklung	„	Keine Kolonien	—	—	
8	++++	++	++	„	„	„	—	—	
10	++++	++	++	„	„	„	—	—	
12	+++	++	++	„	„	„	—	—	
15	+++	++	++	„	„	„	—	—	
20	++	++	++	„	„	„	—	—	
25	++	+	+	„	„	„	—	—	
30	+	+	+	„	„	„	—	—	
45	—	—	?	„	„	„	—	—	

Hirokawa (57). Die menschliche Galle ist meist steril. B. coli, typhi und Pa. A. u. B., Bac. pneumon. und dys. Flexner können sich in menschlicher Galle sehr gut, B. dys. Shiga-Kruse und Staphylococcus weniger gut entwickeln.

Vetrano (150). Die Kulturen von B. typhi, Parat. A., Parat. B. und Coli, welche auf mit Galle im Verhältnis von 4 Proz. untermischtem Agar gehalten wurden, geben in ihrer Virulenz abgeschwächte Mikroorganismen.

Muru (99) führte Untersuchungen aus, um festzustellen, welchen Einfluß der Magensaft auf Paratyphusbazillen ausübt.

Er verabreichte verschiedenen Individuen die Ewald sche Probemahlzeit und heberte nach $^1/_2$, 1 bzw. 2 Stunden den Mageninhalt aus. Dieser wurde in sterile Erlenmeyer sche Kölbchen aufgenommen und z. T. durch steriles Filterpapier (protoidfreies Fabrikat) filtriert. Die beiden Filtrate wurden in kleine Erlenmeyer sche Kölbchen aufgenommen und in verschiedener Menge Röhrchen mit 10 ccm Bouillon oder flüssiger Gelatine zugesetzt, welche mit Paratyphus A- oder B-Kulturen infiziert worden waren. Die Röhrchen wurden in den Thermostat bei 37° C gebracht, nach 24, 36, 48 und 96 Stunden Verimpfung auf Agar.

In allen Röhrchen mit Bouillon oder flüssiger Gelatine und Parat. A oder B-Bazillen und Magensaft beobachtete man eine Trübung und die Bildung eines schwachen Präzipitats, welches z. T. auf Verdauungsprozesse des Substrates und z. T. auf Entwicklung der Mikroorganismen zurückzuführen war. Die Keime erhielten sich lebensfähig. Alle auf Agar angelegten Kolonien gingen an, gleichgültig, ob der Magensaft im Verhältnis 1 : 10 oder 5 :10 den Röhrchen zugesetzt war.

Kulturelles Verhalten.

Typ B des Paratyphusbacillus wächst auf allen Nährmedien besser als Typ A. In manchen Eigenschaften steht, wie wir sehen werden, Typ A dem Typhus-, Typ B dem Colibacillus näher. Mutationsartige Veränderungen der Paratyphus A-Bazillen sind bisher nicht beschrieben.

Agarboden.

Die Beschreibungen des Wachstums der Paratyphus A-Bazillen auf Agar lauten: Wachstum wie Typhus, wie Coli, kein Unterschied gegen Paratyphus B, doch wachsen die beiden letzteren üppiger als Paratyphus A.

Steinhaus (142) gibt folgende Beschreibung des Agarstiches.



Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Weißlichgrauer, saftiger Belag. Üppiges Breitenwachstum	Sehr dünner, grauweißer, durchsichtiger Belag. Wie Typhusbazillen. Geringeres Breitenwachstum	Wie Typhusbazillen. Geringeres Breitenwachstum	Wie Typhusbazillen. Üppiges Breitenwachstum

Schroeter und Gutjahr (131) geben über das Wachstum auf der Agarplatte folgende Tabelle:

Wachstum		Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
	Größe	bis 2 mm D.	bis 2 mm D.	bis 3 mm D.	bis 4 mm D.
Nach 24 Stunden	Makroskopisches Aussehen	Glänzend, bräunlich-weiß	Dicker, weniger durchsichtig wie Typhus	Weißliche Kolonien, undurchsichtig	Dick, undurchsichtig, gelb
	Mikroskopisches Aussehen:				
	a) Form	Kreisrund	Rundlich	Nicht gleichmäßig rund	Rundlich
	b) Rand	Glatt	Gezackt	Eckig, gelappt	Gezackt
	Farbe	Im Zentrum leicht gebräunt, am Rand weißlich	Zentrum gelbbraun, Rand heller	Gelbbraun	Braungelb
	Innere Struktur	Feine Körnelung	Körnelung gröber als bei Typhus	Grobe Körnelung	Grobe Körnelung
	Größe	bis 4 mm D.	bis 4 mm D.	bis 4 mm D.	bis 5 mm D.
Nach 48 Stunden	Mikroskopisches Aussehen	Sonst wie nach 24 Stunden	Die kleinen Kolonien rundlich, die größeren wie unregelmäßige Vielecke	Noch unregelmäßiger. Sonst wie nach 24 Stunden	Sonst wie nach 24 Stunden
	Rand		Wie zersägt		
	Farbe		Zentrum gelbbraun, Rand heller. Sonst wie nach 24 Stunden		



Im Gegensatz dazu geben Baermann und Eckersdorf an, daß die Paratyphus A-Bazillen auf der Agarplatte nach 24 Stunden typhusähnlich, vielleicht aber etwas mehr durchsichtig seien.

Schottmüller verteilte bei seinem Paratyphus A-Fall Barg 20 ccm Blut in 6 Agarröhrchen, mischte es und goß Platten. Nach 24 Stunden war noch kein Wachstum sichtbar. Am 2. Tage waren einzelne Kolonien sichtbar. Am 5. Tage fanden sich 34 Kolonien, meist in der Tiefe, wenige an der Oberfläche, sämtliche Arten boten ein gleichartiges Aussehen, und zwar zeigten die in der Tiefe einen schwarzgrünen Farbenton, erst die an die Oberfläche gelangten Kolonien hatten eine mäusegraue Färbung angenommen. (Diese eigentümliche Färbung haben wir als charakteristisch für Typhus- und typhusähnliche Bakterien in Blutkulturen kennen gelernt, sie ist offenbar auf eine Veränderung des Blutfarbstoffes durch das Wachstum der Bakterien zurückzuführen. Sch.)

Drigalski-Conradi-Platte.

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Blaue, tautröpfchenförmige Kolonien	Wie Typhusbazillen	Kleine Kolonien, breiter als Typhus und Paratyphus A, häufig geädert	Rote Kolonien. Nährboden gerötet

Endos Fuchsin-Agar.

Typhus- und Paratyphus A-Bazillen klare, blaßrosa, fast farblose Kolonien. Paratyphus B etwas opake, blaßrosa Kolonien. Colibazillen strahlend rote Kolonien, Nährboden rot.

Auf dem schwach rosa gefärbten Endofuchsinnährboden wächst B. par. A nach 16 bis 18 Stunden: Kolonien homogen, glashell durchscheinend, von Typhusbazillen weder an Größe noch an Farbe zu unterscheiden. Nach 24 Stunden: Die Vergrößerung der Kolonien hält mit dem entsprechenden Stadium des Typhusbacillus gleichen Schritt; kein in die Augen fallender Unterschied. Nach 48 Stunden ebenfalls typhusähnliches Bild.

Peptonwasser.

Peptonwasser wird durch das Wachstum von Paratyphus A-Bazillen in 48 Stunden leicht getrübt.

Bouillon.

Typhus, P. A-, P. B- und Colibazillen trüben die Bouillon, die stärkste Trübung bei Coli. Die Trübung ist gleichmäßig oder diffus. Bei längerem Wachstum nimmt die Trübung zu. Eine Häutchenbildung findet bei den Paratyphusbazillen nicht statt.

Die Löfflersche Bouillon wird im Laufe der Bakterienentwicklung nicht alkalischer, als sie vor der Impfung war (im Gegensatz zu B. coli).

Bouillon + Natriumsulfit.

Guillemard (50). Bei einem Zusatz von 20 Proz. Natriumsulfit zur gewöhnlichen Bouillon entwickelt sich der Typhusb., der Paratyphus B- und Psittakosebacillus in gewöhnlicher Weise, d. h. sie trüben die Bouillon gleichmäßig, während Par. A und bact. coli und ent. Gaertn. einen flockigen Niederschlag bilden.

Indol.

Bei den Paratyphus- und Typhusbazillen niemals Indolbildung; Coli zeigt stets positive Indolreaktion.

Gelatine.

Wie Typhus- und Paratyphus B-Bazillen verflüssigen auch die Paratyphus A-Bazillen bei ihrem Wachstum die Gelatine nicht.

Ein völlig unähnliches Bild bietet die Gelatinestichkultur der Paratyphus A und B-Bazillen. Ihr fehlt für Wochen nach der Reinzüchtung aus Krankenmaterial das rasche Breitenwachstum der Typhus- und Colibakterien. Die großen, lappigen Randauswüchse der Coli-Gelatinestichkultur fehlen.

Gelatinestichkultur.

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Dünner, zarter Belag. Durchscheinend. Breitenwachstum	Dünner, zarter, weißer Belag. Geringes Breitenwachstum. Später dicker, von weißer porzellanartiger Farbe	Üppiger, weißer, feuchter, zähflüssiger Belag	Wie Typhusbazillen

Gelatineplatte.

Den Paratyphus A und B-Bazillen fehlten die aderförmige Oberflächenfurchung, sowie kurz nach der Reinzüchtung aus Krankenmaterial die Buchten von Coli- und Typhusbazillen. Nach 24 Stunden sind sie stecknadelkopfgroß. Ihr Verhalten gegeneinander zeigt folgende Tabelle (s. nächste S.):

Piorkowskis Harngelatine.

Auf Piorkowskis Gelatine wachsen die Paratyphus A-Bazillen nach 24 Stunden als meist ovale, seltener runde, fast farblose Kolonien, deutlich als solche erkennbar, durchweg ohne jede Fadenbildung und Fortsatz.



	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Gelatineplatte nach 48 Stunden	Bei schwacher Vergrößerung Kolonien zart, farblos, durchscheinend. Weinblattform. Meist Nabelbildung. Tiefe radiäre Furchung	Größer als Typhus, doch kleiner und zarter als Paratyphus B. Leicht grau oder fast farblos. Rundlich. Meist Nabelbildung und granuliert. Ohne Furchung	Etwas üppiger als Typhus. Leicht grau, rund mit kleinen Einbuchtungen. Meist Nabelbildung. Deutliche wellige Äderung	Üppiger als Typhus. Farbe weißgelblich. Weinblattform. Meist Nabelbildung. Tiefe Furchung
Gelatineplatte nach 72 Stunden	Größer. Form wie oben. Kreisrunde, ganz glattrandige Kolonien. Mitte gelblich bis gelbbraun. Randzone farblos. Mitte fein granuliert mit leichterÄderung. Randzone zeigt radiäre Furchung	Zarter als Paratyphus B. Rundliche Kolonien. Mitte grau- bis braungelblich. Rand farblos. Der Rand ist gering gelappt und zeigt leicht angedeutete radiäre Furchung. Körnelung grob	Üppige, kreisrunde, scharfrandige, knopfförmig erhabene Kolonien. Farbe: graugelblich bis schwarzbraun, porzellanartig glänzend. Mitte undurchsichtig. Körnelung grob. Randzone zeigt leicht strahlenförmige Streifung	Größer. Mitte gelblichgrau, Rand farblos. Matt. Kreisrunde, scharfrandige Kolonien. Körnelung grob, die Oberfläche ist höckerig und runzelig. Zonenzeichnung angedeutet. Außerdem dichtmaschige Äderung durch die ganze Kolonie
	bis 1 mm D.	bis 1 mm D.	bis 2 mm D.	bis 2 mm D.
Oberflächenwachstum auf Gelatine mit hohem Schmelzpunkt (nach Forster) nach 72 Stunden	Durchsichtige, rundliche Kolonien mit scharf abgesetztem gelblichem Nabel und hellerer Randzone, Rand glatt, aber unregelmäßig. Feine Körnelung. Unregelmäßig geädert. Weinblattform	Bräunliche Kolonien von rundlicher Form, weniger durchsichtig als Typhus. Feine Körnelung. Bei einzelnen Nabelbildung und Äderung	Vollkommen undurchsichtige, grob gekörnte Kolonien von brauner Farbe. Rand vollkommen glatt	Nicht absolut runde, mehr polygonale Kolonien mit gelblichem Zentrum und hellerer Randzone. Rand unregelmäßig gelappt. Grobe Körnelung

Seifert (135) glaubt die 3·3prozentige Piorkowskische Harngelatine als einen Nährboden ansprechen zu dürfen, mit Hilfe dessen es bei Anwendung des Plattenverfahrens gelingt, die zur Typhus-Coli-Gruppe gehörigen Bazillen voneinander zu trennen.

Milch.

Das Wachstum des Paratyphus A in Milch ist dem des Typhus völlig gleich. Sie bilden geringe Mengen Säure ohne sichtbare Veränderung des Nährbodens. Koagulation der Milch tritt selbst nach Monaten nicht ein. Etwas abweichende Angaben über das Wachstum des Paratyphus A in Milch gibt nur Schottmüller, der nach Wochen leichte Transparenz der Milch beobachtet haben will.

Das Wachstum des Paratyphus B in der Milch ist davon verschieden. Er läßt die Milch zunächst unverändert, fängt aber nach ungefähr 14 Tagen an, die Milch aufzuhellen. Ferner wird die Milch durchaus alkalisch. Blandini gibt an, daß die Erscheinung, daß Par. B, lange in Milch gezüchtet, dieselbe aufhelle und schließlich sogar durchsichtig werden lasse, nicht immer wahrnehmbar sei. Auch Trautmann berichtet, daß die Aufhellung der Milch durch Par. B nach 10 Tagen bei 37° C oft ganz gering sei. Gerinnung der Milch tritt auch durch das Wachstum der Par. B-Bazillen nicht ein. Nur Schroeter und Gutjahr wollen nach 22×24 Stunden beginnende Gerinnung der Milch gesehen haben.

Colibakterien zeichnen sich durch starke Säurebildung in der Milch aus. Diese ist nach 24 Stunden geronnen.

Kartoffel.

Auch im Wachstum auf der Kartoffel gleichen sich Typhus- und Paratyphus A-Bazillen. Sie überziehen die Kartoffel mit einem zuweilen etwas ausgebreiteten, jedoch zarten, fast unsichtbaren, feuchtglänzenden Belag von weißer, gelblich- oder grauweißer Farbe. Bei langem Wachstum nimmt der Belag zu und die Färbung wird etwas intensiver.

Der Paratyphus B überzieht die Kartoffel mit einem üppigen, gelb- oder graubraunen, feuchtglänzenden Belag. Doch decken sich auch hier die speziellen Beschreibungen verschiedener Autoren nicht völlig. Während z. B. Schottmüller, de Feyfer und Kayser auf der Kartoffel „graubraunen, dicken, erhabenen Belag" feststellen, erklären Hünermann, Conradi, v. Drigalski und Jürgens das Kartoffelwachstum ihrer identischen Stämme für unsichtbar. Aber auch mit Hünermanns Stämmen ist bei geeigneten Kartoffeln dasselbe üppige Wachstum zu erzielen, andrerseits erzielt man auch mit Schottmüllers Parat. B-Stämmen bei ungeeigneten Kartoffelsorten kein üppiges Wachstum.

Coli erzeugt auf der Kartoffel einen dicken, braungelben oder braunen, feuchtglänzenden Belag.



Lackmusmolke.

Trotz der vielen Widersprüche in der Literatur kann die Lackmusmolke als ein wertvoller Differentialnährboden zwischen dem Paratyphus A und B angesprochen werden. Bei unseren Par. A- und B-Stämmen hatten wir nie Zweifel an der Diagnose, wenn wir ihr Wachstum in Lackmusmolke prüften.

Ich zitiere hier Seitz (137), der die genannten Widersprüche zusammengestellt hat und vervollständige seine Tabelle noch durch neuere Literaturangaben.

„Die Lackmusmolke wurde von Petruschky im Jahre 1889 zur Unterscheidung von Typhus- und typhusähnlichen Bakterien in einer Zeit angegeben, die an Differenziernährböden noch nicht sehr reich war. Ihr Prinzip fand Anklang, aber ihre Herstellung war für den nicht Geübten so schwierig, daß der Autor sich veranlaßt sah, sein Rezept der Firma Kahlbaum in Berlin zu fabrikmäßiger Ausführung zu übergeben.

Die Widersprüche, die über das Verhalten der Typhus-Colibakterien in der Lackmusmolke mitgeteilt worden sind, dürften in der bakteriologischen Literatur wohl kaum ihresgleichen finden; sie erscheinen mir sonderbar genug, um sie tabellarisch zusammenzustellen (s. nächste Seite):

Die Ursache dieser Widersprüche liegt in der Schwierigkeit der Herstellung der Lackmusmolke und der daraus sich ergebenden Ungleichheit ihrer Zusammensetzung. Die Verschiedenheiten sind so groß, daß dadurch die Verwendbarkeit der Molke in Frage gestellt wird.“

Wie schon gesagt, kann ich mich der letzten Schlußfolgerung von Seitz nicht anschließen. Von Seitz und vor ihm schon von anderen wurden wegen obiger Unstimmigkeiten Versuche zur Herstellung einer künstlichen Lösung gemacht. Aber alle Lösungen, die angegeben sind, haben sich nicht eingebürgert, dagegen hat die Petruschkysche Lackmusmolke ihre Stellung als Differentialnährboden in der Diagnostik der Typhus-Coligruppe bewahrt.

Den Säuregrad, den die Paratyphus A-Bazillen in der Lackmusmolke nach 48 Stunden erzeugen, berechnet Schottmüller auf 1·4 bis 1·6 Proz.

Neutralrot.

Rothberger führte 1899 die Neutralrotprobe in die Differentialnährböden der Typhus-Coligruppe ein. Der Wert der Probe wurde ursprünglich durch die Umständlichkeit der Herstellung einer Schüttelkultur beeinträchtigt. Scheffler benutzte statt dessen bekanntlich unter Zusatz von Traubenzucker die Stichkultur. Auch diesem Verfahren haftet noch der Nachteil an, daß die Reaktion verhältnismäßig spät sichtbar wird, da vor 24 Stunden eine Veränderung des Nährbodens kaum zu erkennen ist. Es war daher

Typhus		Paratyphus A		Paratyphus B		Coli	
Lehrbücher. Petruschky. Kutscher. Weber und Haendel. Klencker. Steinhaus. Klimenko	Leicht sauer, leicht rot. Niemals Umschl*g. Klar. Keine Trübung	Lehrbücher. Brion-Kayser. Klencker. Steinhaus. Aoki. Klimenko. Clemens. Springer	Wie Typhus	Lehrbücher. Schottmüller. Klimenko. Weber und Haendel	Leicht rot, dann blau. Klar	Lehrbücher	Hellrot oder ziegelrot. Stark getrübt
Schroeter und Gutjahr. Baermann und Eckersdorf	Nach 24 und 48 Stdn. etwas gerötet. Nach 4 × 24 Stunden stärker rot. Nach 10 × 24 Stunden Rötung wieder zugenommen. Nach 15 × 24 Stunden Rötung geringer. Nach 22 × 24 Stunden Farbe der Kontrolle	Blumenthal. Weber und Haendel. Baermann und Eckersdorf	Geringe Säuerung. Leicht rot. Leichte Trübung	Clemens	Zuerst rot, von der 2. Woche ab alkalisch	Schroeter und Gutjahr	Nach 24 bis 22 × 24 Stdn. dauernd ziegelrot
Springer	Nach 24 Stunden rotviolett. Nach 72 Stunden dunkelrot	Schottmüller	Dauernd rostrote Farbe. Keine Trübung	Springer	Nach 24 Stdn. rotviolett, nach 72 Stdn. dunkelblau		
Bonhoff	Keine Säuerung	Schroeter und Gutjahr	Nach 24 und 48 Stdn. etwas mehr rot als Typhus. Nach 4 × 24 Stunden stärker rot. Nach 10 × 24 Stunden Rötung wieder zugenommen. Nach 15 × 24 Stunden ziegelrot. Nach 22 × 24 Stunden Rötung etwas abgenommen	Baermann und Eckersdorf	Nach 24 Stdn. rot, nach 48 Stdn. blaurot, nach 72 Stdn. blau mit Rahmhaut		
Boit	Umschlag in seltenen Fällen nach Monaten			Hünermann. v. Ermengem	Trübung ohne Farbenveränderung		
Altschüler	Umschlag möglich nach einigen Tagen			v. Drigalski	Rot, klar		
				Schroeter und Gutjahr	Nach 24 und 48 Stdn. stark rot. Nach 4 × 24 Stdn. desgl. Nach 10 × 24 und 15 × 24 Stdn. beginnt wieder blau zu werden. Nach 22 × 24 Stdn. stark blau		

ein großer Fortschritt, den Oldekop[1] durch die Benutzung eines wenig konsistenten Nähragars mit 0·3 Proz. Agargehalt erzielte, denn mit Hilfe dieses Agars, dem außer einer kleinen Menge Traubenzucker 1 Proz. einer gesättigten Neutralrotlösung hinzugefügt wird, gelingt es, die charakteristische Reaktion schon nach 14 bis 16 Stunden in ausgeprägter Form zu erhalten.

Zusammengefaßt verhalten sich die Typhus-Colibakterien in der Schüttelkultur nach Rothberger und im Neutralrot + Traubenzuckerstichagar folgendermaßen:

Typhusbazillen lassen den Nährboden nach 24 bis nach 22 × 24 Stunden unverändert.

Bei den Paratyphusbazillen tritt Gasbildung, Aufhellung in Gelb mit grüner Fluoreszenz und spätere Entfärbung auf. Diese Reaktion soll sich beim Paratyphus B bedeutend schneller vollziehen als beim Paratyphus A. Auch gibt Clemens an, daß beim Paratyphus A die gelbe Farbe sich allmählich wieder in eine rote umwandle, während sie beim Paratyphus B bestehen bliebe.

Colibazillen bilden stark Gas. Sie hellen den Nährboden noch schneller auf als die Paratyphus B-Bazillen. Ebenfalls Entfärbung und Fluoreszenz.

Springer verwandte folgende Nährboden: 2 Proz. zuckerfreier Agar, 10 Proz. Lackmustinktur (Kahlbaum), 1 Proz. Neutralrot bei schwacher Alkaleszenz. Er hatte folgende Resultate:

Typhus	Paratyphus A.	Paratyphus B.	Coli
Unverändert. Kein Gas	Nach 24 Stunden in der Kuppe des Glases gelbrot, sonst unverändert. Nach 48 Stunden obere Hälfte rot, untere entfärbt. Gas	Nach 24 Stunden oberste Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 72 Stunden bis auf einen schmalen Oberflächenring alles entfärbt. Gas	Nach 24 Stunden oberste Schicht rot, sonst entfärbt. Gas

Segale setzte dem Neutralrotnährboden Milchzucker statt Traubenzucker hinzu und schreibt folgendes:

„Die Gelbfärbung und Fluoreszenz des Neutralrotes tritt nur bei alkalischer Reaktion ein. Da Traubenzucker von Coli- wie Paratyphusbazillen zersetzt wird, ist er als Zusatz zu Neutralrot differentialdiagnostisch nicht verwertbar. Dagegen erweist sich Milchzuckerzusatz von 0·5 als brauchbar

[1] *Centralbl. f. Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXV. S. 120.



Bei Coli bleibt wegen der starken Säuerung eine Farbenveränderung aus, und es tritt starke Gasbildung auf. Paratyphus A veranlaßt langsame Reduktion, Paratyphus B wegen der Alkalibildung schnellen Farbenumschlag mit deutlicher Fluoreszenz."

Ravenna empfiehlt folgendes Verfahren, um durch den Neutralrotboden Paratyphus A und B zu unterscheiden:

„Wenn der gewöhnlichen, zweckmäßig alkalisierten und nicht glukosierten Nährbouillon eine wässerige Lösung (möglichst nicht zu frische) 1 proz. Neutralrots derartig zugesetzt wird, daß eine Farbenverdünnung im Verhältnis 1:5000 entsteht, und dann mehrere Röhrchen mit verschiedenen Stämmen: Typhus-, Par. A- und B- und Colibazillen beschickt werden, so läßt sich schon nach 18 Stunden bei 37 °C wahrnehmen, daß bei den Typhus- und Paratyphus A-Kulturen die rote Farbe unverändert geblieben ist, bei den Par. B und Colikulturen dagegen eine deutliche Fluoreszenz hervortritt, die nach 24 bis 48 Stunden an Stärke immer mehr zunimmt, bis besonders in den Colibazillen enthaltenden Röhrchen die Farbe sich anschickt, in Orangegelb umzuschlagen. Nach mehreren Tagen tritt zuweilen auch in den mit Typhus- und Paratyphus A beschickten Röhrchen leichte Fluoreszenz und Verfärbung auf. Daß der Paratyphus B auf Neutalrot kräftiger einwirkt als der Paratyphus A-Bacillus, darauf haben schon andere Forscher hingewiesen. Es hat sich aber auch herausgestellt, daß bei Verwendung fester Kulturen diese Unterschiede im Verhalten nicht so deutlich zutage treten, daß sie erlaubten, zu Unterscheidungsmerkmalen erhoben zu werden. Mit Hilfe der Mischung Nährbouillon + Neutralrot ist es mir indessen gelungen, innerhalb weniger Stunden und auf sehr einfache Weise wiederholt 6 verschiedene Paratyphus A-Stämme von ebensovielen Paratyphus B-Stämmen zu unterscheiden."

Malachitgrün.

Nach Baermann und Eckersdorf gleicht das Wachstum der Paratyphus A-Bazillen auf Löfflerschem Malachitgrün dem der Typhusbazillen. Sie überziehen den Nährboden mit einem zarten, grauweißen, feuchtglänzenden Belag und lassen die Malachitgrünlösung klar und grün.

Nach Aenstoots und Furth wachsen Typhusbazillen auf Leuchschem Malachitgrün bzw. 4 Proz. Agarmalachit in zarten, glasigen, teils runden, teils gezackten Kolonien aus. Parat. A-Bazillen wachsen in dichteren, üppigeren, runden Kolonien und entfärben anfangs das Malachitgrün ebenso wie Colibazillen im Umkreis der Kolonien, nach einigen Tagen nimmt aber die grüne Farbe wieder etwas zu. Eine Stichkultur von Paratyphus A im agarärmeren Substrat (1 Proz.) zeigt dagegen bereits nach 24 Stunden



völliges und anhaltendes Fehlen der grünen Farbe. Parat. A nimm also bei seinem Wachstum auf Malachitgrünagar eine Mittelstellung zwischen Typhus- und Par. B-Bazillen ein. Nach Clemens wachsen Par. B-Bazillen auf Malachitgrün noch bei Konzentrationen, bei denen Typhus, Par. A und Colibazillen nicht mehr gedeihen.

Um durch den Malachitgrünboden eine Unterscheidung von Par. A- und Par. B-Bazillen zu ermöglichen, wandte Buchholz folgendes Verfahren an:

Da der Neutralrotagar eine Trennung von Par. A, Par. B. und Coli nicht gestattet, versetzte Verfasser statt des Neutralrots den Oldekopschen Agar mit 4 Proz. einer gesättigten Lösung von Malachitgrün (120 Höchst). Impft man ein mit etwa 5 ccm des genannten Malachitgrünagars gefülltes Röhrchen mit einer 1 bis 2 Tage alten Paratyphus B-Kultur unter 3maligem Einstich der Nadel, so ist in 16 bis 20 Stunden die ganze Agarsäule entfärbt. Sie hat dann eine hellgelbliche Färbung angenommen, die bisweilen noch einen leicht grünlichen Schimmer zeigt. Sehr oft ist schon in 16 Stunden die Entfärbung ganz oder bis auf einige zerstreute kleine Reste vollendet.

Impft man zu gleicher Zeit ein Röhrchen mit Typhus, ein weiteres mit B. coli, ein Drittes mit Parat. A, so sieht man in diesen Röhrchen nach Verlauf von 24 Stunden entweder gar keine Veränderung oder höchstens beim Typhus und Paratyphus A eine leichte Aufhellung des grünen Farbstoffes und beginnende Entfärbung. Unter keinen Umständen tritt innerhalb der ersten 24 Stunden eine so völlige Umwandlung des Farbstoffes ein, wie bei der Par. B-Gruppe. Die völlige Entfärbung dauert vielmehr beim Typhus und Paratyphus A 1 bis 2, bei B. coli 2 bis 4 Tage. Die einzelnen Stämme zeigen in der Zeitdauer, bis die Entfärbung vollendet ist, oft untereinander wieder kleine Unterschiede, die aber nicht konstant zu sein scheinen. Durch einen höheren Peptonzusatz (5 statt 1 Proz.) wird die Entfärbung des Malachitgrüns beschleunigt.

Traubenzucker.

Nach Springer und Aoki unterscheidet sich der Par. A- von Par. B-Bacillus in der geringeren Reduktionsfähigkeit in traubenzuckerhaltigem Nährboden. Typhusbazillen trüben die Traubenzuckerbouillon nur, ohne Gas zu bilden. Nach Kempff vergären nur lebende Bakterien den Traubenzucker, Filtrat und abgetötete Kulturen sind unwirksam.

Springer nahm 2 Proz. Agar, 10 Proz. Lackmustinktur (Kahlbaum) und 1 Proz. Traubenzucker.

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Nach 20 Stunden ganze Säule rot mit gelbem Farbenton. Nach 8 Tagen ganze Säule rot. Kein Gas	Nach 20 Stunden ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen Kuppe rotgelb, sonst ganze Säule rot. Gas	Nach 20 Stunden obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen oberes Drittel rot, sonst entfärbt. Gas	Nach 20 Stunden ganze Säule ziegelrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst entfärbt. Gas

Baermann und Eckersdorf: 1 Proz. Traubenzuckerlackmusagar. Nach 24 bis 72 Stunden:

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Gerötet. Kein Gas	Gerötet mit langsam auftretender Gasbildung	Stark rot mit reichlicher, rasch auftretender Gasbildung.	Wie P. B.

Säurebildung auf Zuckerarten.

Die Säuremenge, welche in 2 Proz. Zuckerbouillon durch Par. A gebildet wird, verhält sich nach Brion und Kayser zu der durch B. typhi und B. coli hervorgebrachten wie 17 : 14 : 18, auf Maltose wie 14 : 10 : 10, auf Laktose wie 6 : 14 : 15. 36 Stunden nach der Inkubation ist die Säurebildung abgeschlossen.

Schroeter und Gutjahr geben folgende Säurewerte des Paratyphus A.

Tag:	1.	2.	3.	4.	5.	7.	10.	13.	17.
Lackmusmolke (Petruschky)	0·7	1·1	1·4	2·7	2·1	3·4	3·2	3·6	3·7
Bouillon	1·6	1·8	1·6	0·9	0·8	—1·3	—7·9	—5·4	—8·5
1% Traubenzuckerbouillon	3·7	10·3	11·0	9·9	10·8	10·7	9·7	9·5	9·1

Zum Vergleich geben wir noch ihre Werte vom 1. und 17. Tag für Typhus-, Paratyphus B und Colibazillen wieder.

	Tag	Typhus	Paratyphus B	Coli
Lackmusmolke (Petruschky)	1.	0·3	2·9	6·0
	17.	0·3	— 1·0	5·6
Bouillon	1.	3·5	— 2·9	— 1·3
	17.	—10·0	—11·8	—10·3
1% Traubenzuckerbouillon	1.	8·8	4·3	4·8
	17.	6·7	9·6	12·4



Gasverhältnis $H_2 : CO_2$.

Das Gasverhältnis $H_2 : CO_2$ ist nach Frieber bei allen untersuchten Stämmen verschiedener Herkunft eine ziemlich konstante Größe, Schwankungen innerhalb einzelner Stämme treten auf, bewegen sich aber in engen Grenzen.

Das Gasverhältnis $H_2 : CO_2$ nimmt für alle geprüften Arten (Par. A, Par. B. ent. Gaertner, B. paracoli und coli commune) einen Wert an, der annähernd bei 1 liegt, d. h. es werden fast gleiche Volumina beider Gase, Wasserstoff und Kohlendioxyd, gebildet. Die äußersten beobachteten Schwankungen liegen in den Grenzen $H_2 : CO_2 = 1 : 0 \cdot 72$ bis $1 : 1 \cdot 30$.

Auf Grund seiner Untersuchungen schließt Frieber, daß das Gasverhältnis $H_2 : CO_2$ für Par. A, Par. B. ent. G., B. paracoli und Coli als Artcharakteristikum nicht herangezogen werden kann. Es bildet kein differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung und Scheidung der untereinander so nahe verwandten Typhus-, Coli- und ähnlichen Bakterien.

Für Par. A ist das Gasverhältnis $H_2 : CO_2 =$ etwa $1 \cdot 7 : 1$.

Erstarrtes Kälberserum.

Nach Brion und Kayser überzieht der Paratyphus A erstarrtes Kälberserum mit einem niederen, glänzenden Rasen.

Verschiedene Zuckerarten.

Da die Mitteilungen über das Verhalten der Bakterien der Typhus-Coligruppe nicht genau übereinstimmen, stelle ich zwei Tabellen, die eine von Wagner, die andere von Schroeter und Gutjahr zusammen. Die Gründe für die verschiedenen Beobachtungen liegen wohl in der verschiedenen Herstellung der Nährböden.

Während für die Paratyphus B-Bazillen Abweichungen nur im Dextrinnährboden vorkommen, sind die Angaben beim Parat. A verschieden für Mannit, Galaktose, Mannose und Maltose.

Nach Brion und Kayser wurden Dextrose (2 Proz. Bouillon) und Maltose unter Bildung von Milch- und anderen Säuren, sowie unter starker Gasentwicklung vergoren. Derartiger Zuckeragar (2 Proz.) ist 24 Stunden nach Anlegung eines tiefen Impfstiches in vielen Fällen durch Gasblasen zerrissen. Auch in Laktosebouillon wird Gas erzeugt, aber in geringerer Menge. Diese Erscheinung fehlt fast völlig bei Rohrzuckerbouillonlösung.



In der Tabelle bedeutet:

○ = Säurebildung.
● = Säure - und Gasbildung.
— = weder Säure- noch Gasbildung.

Zuckerarten	Typhus		Paratyphus A		Paratyphus B		Coli	
	Nach Wagner	Nach Schroeter und Gutjahr 1—5 Tage	Nach Wagner	Nach Schroeter und Gutjahr 1—5 Tage	Nach Wagner	Nach Schroeter und Gutjahr 1—5 Tage	Nach Wagner	Nach Schroeter und Gutjahr 1—5 Tage
Glyzerin	○		○		○			
Erythrit	—		—		—			
Arabinose	—		●		●			
Mannit	○	○	●	○	●	●		●
Adonit	—		—		—			
Dulcit	—	—	●	●	●	●		●
Rhamnose	—	—	●	●	●	●		●
Dextrose	○		●		●			
Galaktose	○	○	●	○	●	●		●
Mannose	○	○	●	○	●	●		●
Lävulose	○	○	●	●	●	●		●
Maltose	○	○	●	○	●	●		●
Laktose	—	—	—	—	—	—		●
Saccharose	—	—	—	—	—	—		●
Raffinose	—	—	—	—	—	—		●
Dextrin	○	○	●	●	●	—		○
Senegin			○					
Salizin		—	—	—		—		—
Amylum		—	●	●		—		○
Glykogen		—		—		—		—
Amygdalin		—		—		—		—
Inulin		—		—		—		—
Lichenin		—		—		—		—

In Dulcitnährböden erzeugen Par. B-Bazillen sofort Reduktion, Gas und geringe Säuremenge, Par. A-Bazillen lassen diesen Nährboden in den ersten 24 Stunden unverändert. Erst am 2. Tage ist Gas- und geringe Säurebildung zu konstatieren, zu der dann später eine geringe Reduktion hinzukommt. Nach Zupnick spielt die Alkaleszenz des Dulcitnährbodens dabei eine Rolle, indem nur bei starker Alkaleszenz Par. A-Bazillen Gaslösung vermissen lassen. Nach Ditthorn koaguliert oder fällt der Paratyphus B den Dulcitnährboden in spätestens 3 bis 4 Tagen, während Par. A erst am 11. Tage Koagulation hervorzurufen beginnt.

Nach Zupnick gestattet ein 1prozentiges Erythrit bzw. Raffinose und 13prozentige Lackmustinktur enthaltender, schwach alkalischer Agar eine Differentialdiagnose insofern, als die Paratyphus B-Stämme eine Entfärbung der obersten Schicht bewirken, die A-Stämme den Nährboden in toto unverändert lassen sollen.

In muskelzuckerfreier Laktosebouillon bildet, wie Clemens angibt, Typ A ein gerade noch sichtbares Gasbläschen, während Typ B eine beträchtliche Gasbildung hervorbringt. Ebenso Kayser. Dagegen sahen Klencker und Steinhaus nur bei Coli und Paratyphus B Gas und zwar schon am 1. Tage, bei Typhus und Paratyphus A nicht.

Barsiekowsche Nährböden.

Verhalten der Typhus-Colibakterien gegenüber Lackmustraubenzuckerlösung (Barsiekow I.)

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Säurebildung. Kein Gas. Nach 24 Stdn. etwas getrübt, rotblau. Nach 48 und 72 Stunden rot, koaguliert	Säurebildung. Kein Gas. Nach 24 Stdn. klar, rot. Nach 48 und 72 Stunden rot, koaguliert	Säurebildung. Gas. Nach 24—72 Stdn. rot, koaguliert	Wie Paratyphus B

Verhalten gegenüber Lackmusmilchzuckerlösung (Barsickow II.)

Typhus-, Par. A und Par. B-Bazillen lassen den Nährboden unverändert, nur Coli rötet unter Gasbildung den Nährboden und läßt ihn gerinnen.

Verhalten gegenüber Barsiekows Lackmus-Mannit-Nutroselösung nach Hetsch:

Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Geringe Rötung. Kein Gas. Nach 24 Stunden blaurot. Nach 48 Stunden klar, rot. Nach 72 Stunden rot, koaguliert	Geringe Rötung. Kein Gas. Nach 24 Stunden blaurot. Nach 48 Stunden rotblau. Nach 72 Stunden rot, koaguliert	Gasbildung. Nach 24 Stunden rot. Nach 48—72 Stdn. rot, koaguliert	Gasbildung. Nach 24 Stdn. getrübt, rot. Nach 48—72 Stunden rot, koaguliert

Alleinstehend in der Literatur sind Baermann und Eckersdorf mit ihrer Angabe, daß Par. A-Bazillen keine Koagulation des Lackmus-Mannit-Nutrose-Nährbodens hervorrufen sollen.



Seltener benutzte Nährböden.

Aus einer Tabelle von Klencker:

	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Nutrose + Traubenzucker	Säure. Gerinnung. 3.—21. Tag	Säure. Gerinnung. 3.—10. Tag	Säure. Gerinnung. 1. Tag	Wie Paratyphus B
Nutrose + Milchzucker	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Säure. Gerinnung
Nutrose + Milchzucker + Traubenzucker	Säure. Gerinnung	Säure. Gerinnung. Gas	Wie Paratyphus A	Wie Paratyphus A
Serum + Traubenzucker	Gerinnung	Gerinnung	Gerinnung	Gerinnung
Serum + Milchzucker	Unverändert	Unverändert	Unverändert	Gerinnung
Serum + Milchzucker + Traubenzucker	Gerinnung	Gerinnung. Gas	Wie Paratyphus A	Wie Paratyphus A
Kasjida-Agar	Blau	Blau	Blau	Rot
Fitzgerald-Dreyersche Nährlösung	Gelb	Gelb	Gelb	Rot

Springer machte folgende Versuche. Er setzte zu dem bereits erwähnten Nährboden (2 proz. zuckerfreier Agar) 10 proz. Lackmustinktur (Kahlbaum), 1 Proz. der unten in der Tabelle genannten Kohlehydrate bzw. mehrwertigen Alkohole hinzu bei ganz schwacher Alkaleszenz des Nährbodens:

Nährboden		Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Fruktose	Gas	—	+ +	+ +	+ +
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst rotgelb. Nach 8 Tagen Kuppe rotgelb, sonst ganze Säule rot	Nach 20 Stdn. ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen oberes Drittel rot, sonst entfärbt	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen obere Hälfte rot, sonst entfärbt	Nach 20 Stdn. ganze Säule ziegelrot. Nach 8 Tagen oberes Viertel rot, sonst entfärbt
Galaktose	Gas	—	+ +	+ +	+ +
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst gelbrot. Nach 8 Tagen Kuppe entfärbt, die übrige Säule rot	Nach 20 Stdn. ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst fast entfärbt	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen oberes Drittel rot, sonst entfärbt	Nach 20 Stdn. ganze Säule ziegelrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst entfärbt



Nährboden		Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Maltose	Gas	—	+	++	++
	Farbe	Nach 20 Stn. obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen oberes Drittel rot, sonst heller rot	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst fast entfärbt. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst entfärbt
Mannit	Gas	—	++	++	++
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst fast entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst gelbrot	Nach 20 Stdn. obere Schicht rot, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. ganze Säule ziegelrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst entfärbt
Dulcit	Gas	—	— nach 20, + nach 48 Std.	++	++
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht blau, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen blaue Schicht mächtiger, sonst kein Unterschied	Nach 20 Stdn. unverändert. Nach 48 Stdn. obere Schicht blau, sonst ganze Säule weinrot. Nach 8 Tagen obere Hälfte rot, sonst gelbrot	Nach 20 Stdn. obere Schicht rotviolett, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen obere Schicht blau, sonst entfärbt	Nach 20 Stdn. obere Schicht blau, sonst weinrot. Nach 8 Tagen obere Schicht blau, sonst entfärbt
Lakton	Gas	—	—	—	++
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht blau, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. und 8 Tagen unverändert	Wie Typhus	Nach 20 Stdn. ganze Säule ziegelrot. Nach 8 Tagen obere Schicht rot, sonst entfärbt
Rohrzucker	Gas	—	—	—	—
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht blau, sonst entfärbt. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. unverändert. Nach 8 Tagen unverändert	Wie Typhus	Wie Paratyphus A

Nährboden		Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Inulin	Gas	—	—	—	—
	Farbe	Nach 20 Stdn. obere Schicht blau, sonst beginnende Entfärbung. Nach 8 Tagen kein Unterschied	Nach 20 Stdn. und 8 Tagen unverändert	Wie Typhus	Wie Paratyphus A

Glaser prüfte, da es etwas für sich hat, auf Grund biologischer Eigenschaften eine Differentialdiagnose aufzubauen, die von Löffler auf dem 14. internat. Kongreß für Hygiene zur Differentialdiagnose angegebenen Lösungen und gibt folgende Tabelle:

	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Paratyphuslösg. Safranin 1 ccm. Reinblau 3 ccm	Dunkelviolett. Nach 36 Stdn. himbeerrot	Dunkelviolett. Nach 36 Stdn. violettblau	Himbeerrot	Himbeerrot
Paratyphuslösg. Safranin. Malachitgrün. Reinblau	Unverändert	Unverändert	Hellrot	Gärung trüb. Flüssigkeit klar
Typhuslösung. Safranin. Reinblau	Flüssigkeit rot. Ger. blau	Flüssigkeit rosa. Ger. blau	Gärung. Flüssigkeit rot. Ger. blau	Gärung. Flüssigkeit rot. Ger. rotgelb
Typhuslösung. Malachitgrün	Flüssigkeit wie Milch in toto geronnen, darüber grüne Flüssigkeit	Gärung. Grüne Flocken	Gärung. Flüssigkeit grün. Ger. grün	Gärung. Flüssigkeit grün. Ger. grün
Typhuslösung. Safranin. Malachitgrün. Reinblau	Flüssigkeit violett. Ger. blau.	Schwache Gärung. Getrübt	Gärung. Flüssigkeit rot Ger. blau	Gärung. Flüssigkeit rot. Ger. blau
Paratyphuslösung. Malachitgrün	Unverändert	Unverändert	Reduktion	Gärung. Flüssigkeit grün. Ger. grün
Paratyphuslösg. Safranin. Malachitgrün	Etwas dunkler violett als das Kontrollröhrchen	Wie Typhus	Hellrot	Gärung. Flüssigkeit rot. Ger. gelbrot

Tabelle von Klimencko:

	4% Agar mit 1% Mannit + Lackmustinktur	Omelianskis Nährboden: Zersetzung des ameisensauren Natrons	½% neutrales Peptonwasser + 2% Maltose + Lackmustinktur
Typhus	Rote Kolonien	Keine Zersetzung	Erzeugt Säure
Paratyphus A.	desgl.	} Zersetzung des ameisensauren Natrons	desgl.
Paratyphus B.	desgl.		desgl.

Seiffert (136) berichtet über die Einwirkung verschiedener Zuckerarten auf eine Anzahl von Par. A- und Par. B-Stämmen. Diese Untersuchungen wurden derart angestellt, daß zu Peptonwasser, welches nach den üblichen Vorschriften (10·0 g Na.Cl; 10·0 Pepton. sicc. Witte auf 1 Liter Leitungswasser, Erwärmung bis zur Lösung des Peptons, eine Stunde im Dampftopf kochen, filtrieren) hergestellt war, die verschiedenen Zuckerarten in solcher Menge hinzugefügt wurden, daß eine ½prozentige Lösung entstand.

Es wurden an Zuckerarten verwandt:

von Pentosen ($C_5H_{10}O_5$)	Arabinose rechts drehend
	Xylose ,, ,,
von Hexosen ($C_6H_{12}O_6$)	Dextrose ,, ,,
	Lävulose links ,,
	Galaktose rechts ,,
	Mannose ,, ,,
von Disacchariden ($C_{12}H_{24}O_{12}$)	Rohrzucker ,, ,,
	Milchzucker ,, ,,
	Maltose ,, ,,
von Trisacchariden ($C_{18}H_{36}O_{16}$)	Raffinose ,, ,,
von Polysacchariden ($C_6H_{12}O_6$)	Dextrin ,, ,,
	Inulin links ,,
	Glykogen rechts ,,

Geprüft wurde auf Wachstum Schwefelwasserstoffbildung (durch Hineinbringen eines mit einem Bleisalz getränkten Streifens Filtrierpapier in das Reagenzglas. Leichte Schwärzung des Papiers nach 24 Stunden genügte als positiver Beweis für die Bildung von Schwefelwasserstoff). Weiterhin wurde die Kohlensäureentwicklung bestimmt und zwar annähernd quantitativ. Zu diesem Zwecke wurden nach dem Vorgange von Durham kleinere Reagenzgläser, die mit dem Peptonwasser gefüllt waren, umgekehrt in größere halbgefüllte Reagenzgläser schnell so hineingebracht, daß in der Kuppe der kleineren Reagenzgläser keine Luftblase vorhanden war. Danach



wurden die Gläser mit einer Öse 24stündiger Bouillonkultur beimpft. Nach 24stündigem Wachstum im Brutschrank wurde die entwickelte Gasmenge, die sich in dem kleineren Reagenzglas angesammelt hatte, dadurch gemessen, daß man die Höhe der Gassäule ungefähr mit dem Zentimetermaß bestimmte.

a = Wachstum. b = Schwefelwasserstoffbildung. c = Säurebildung. + = vorhanden. 0 = nicht vorhanden.

Arabische Zahlen = Höhe der Gassäule im Vergärungsröhrchen, in cm gemessen. Einwirkung 3 verschiedener Par. A-Stämme auf verschiedene Zuckerarten.

Namen:	Berlin	Hannover	Wien
Galaktose	a +	a +	a +
	b +	b +	b +
	2·2	2·0	1·8
	c +	c +	c +
Maltose	a +	a +	a +
	b +	b +	b +
	2·0	1·8	2·0
	c +	c +	c +
Rohrzucker	a +	a +	a +
	b +	b +	b +
	0	0	0
	c 0	c 0	c 0
Milchzucker	a +	a +	a +
	b 0	b 0	b 0
	0	0	0
	c 0	c 0	c 0

Pentosen und Hexosen zeigen alle Vergärungen und mehr oder minder ausgesprochene Gasbildung. Von Disacchariden wurde von normalen Par. A- und B-Stämmen nur Maltose vergoren. Bei Tri- und Polysacchariden tritt keine Vergärung mehr auf, wie dies den Hauptzügen der Hefevergärung entspricht. Aus der Größe der Gasbildung lassen sich keine bestimmten Gesetze ableiten. Säurebildung trat immer parallel der Vergärung auf. Par. A und B, auch die übrigen paratyphusähnlichen Bazillen zeigten unter sich keine deutlichen Unterschiede bei diesen Versuchen. Die quantitativen Schwankungen sind nicht regelmäßig und gaben daher keine Anhaltspunkte für Einteilungsschemata dieser Gruppe.

Reduktion der Paratyphusbazillen Farbstoffen gegenüber.

Buchholz (20) stellte Versuche an, ob die von Oldekop empfohlene halbflüssige Konsistenz des Nähragars sich auch bei Prüfung anderer

Farbstoffe bewähren würde. In der Tat hat sich bei umfangreichen Versuchen des Verfassers herausgestellt, daß der 0·3 bis 0·5prozentige Nähragar ganz allgemein vorzüglich geeignet ist, die Reduktion von Farbstoffen durch Bakterien zur Erscheinung zu bringen. Auch üben hierbei selbst starke Zusatzmengen von Farbstofflösungen nicht die schädigende Wirkung auf das Wachstum der Bakterien aus, die man z. B. beim Zusatz von Nährbouillon oder zum gewöhnlichen Nähragar sofort bemerken kann. Man vermag auf diese Weise noch die Reduktion eines ganz beträchtlichen Zusatzes z. B. von Methylenblau oder indigschwefelsaurem Natrium in kurzer Zeit herbeizuführen, wobei stets ein schmaler Ring der Agarsäule im Röhrchen unmittelbar an der Oberfläche infolge des Kontaktes mit dem Sauerstoff der Luft gefärbt bleibt. Hält man jedoch das mit Stichkultur geimpfte Röhrchen unter Sauerstoffabschluß, so vollzieht sich die Reduktion des Farbstoffes in ganzer Ausdehnung des Agars.

Unter den durch die reduzierende Tätigkeit von Bakterien veränderlichen Farbstoffen fanden sich die aus den Orseilleflechten gewonnenen Farbstoffe, das Orcein und der Lackmus, besonders geeignet zur Unterscheidung der Typhus-, Paratyphus-, Colibazillen untereinander, da sie einer durchaus ungleichmäßigen Einwirkung seitens der einzelnen Bakterien gruppe unterliegen, die sich wieder scharf trennt von deren Verhalten dem Malachitgrün gegenüber.

Orcein.

Macht man einen Nähragar[1] nach Oldekops Vorschrift, jedoch mit 0·5 Proz. Agargehalt, 5 Proz. einer mit 50prozentigem Alkohol hergestellten, gesättigten Orceinlösung, so bemerkt man nach Anlegen der entsprechenden Stichkulturen, daß die mit Typhus-, Parat. B, Mäusetyphus, Ent. G. geimpften Röhrchen nach 10 bis 20 Stunden bis auf einen schmalen Ring an der Oberfläche völlig entfärbt sind und ein helles klares Ockergelb zeigen, während die mit dem Parat. A und Coli geimpften Röhrchen ganz unverändert sind. Erst nach mehreren Tagen zeigt sich bei ihnen eine leichte Aufhellung der Färbung.

Lackmus.

Ähnlich sind die Resultate, wenn man dem 0·5prozentigen Agar 15 Proz. einer Lackmuslösung, die 1 Proz. Lackmus enthält, hinzufügt. Die Entfärbung tritt in diesem Falle bei den Typhus-, Par. B-, Mäusetyphus-, Ent. G.-Bazillen noch früher ein als bei den Orceinröhrchen. Schon nach 10 Stunden ist sie beim Par. B völlig, beim Typhus größtenteils eingetreten. Öfter



sieht man bei nicht ganz vollendeter Entfärbung eine wolkige, flockige Verteilung von Farbstoffresten in der bereits entfärbten übrigen Substanz.

Die mit dem Par. A und dem B. coli geimpften Röhrchen zeigen auch hier wieder trotz deutlichen Wachstums der Stichkultur zunächst ein unverändertes Aussehen. Innerhalb 36 bis 48 Stunden tritt die Entfärbung beim Bact.coli ein, während beim Par. A erst nach 3 bis 4 Tagen eine leichte Aufhellung des Farbentones beginnt.

Ähnlich verfuhren Schroeter und Gutjahr bei ihren Versuchen. Sie stellten, um das Reduktionsvermögen der Stämme Farbstoffen gegenüber kennen zu lernen, analog dem Neutralrotagar von Rothberger Nährboden her, nur daß jedesmal statt der Neutralrotlösung eine solche von Methylenblau, Fuchsin, Vesuvin, Chrysoidin oder Safranin hinzugefügt wurde und zwar immer zu 100 Teilen Agar 1 Teil einer kalt gesättigten, wässerigen Lösung der Farbe.

	Tage	Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B	Coli
Methylenblauagar	1	Oberer blauer Ring, 3—6 mm breit	Gas, oberer blauer Ring, 3—6 mm breit	Gas, oberer blauer Ring, 3 mm breit	Gas, oberer blauer Ring, 2—3 mm breit
	2	7—9 mm	7—10 mm	5 mm	5 mm
	3	10	10—15 „	5 „	7 „
	4	12	17—18 „	5—6 „	10 „
	7	11	23—26 „	5—6 „	15—20 „
	17	12—13	32—35 „	8—10 „	Ganz blau
Vesuvinagar	1	Unverändert	Gas, sonst unverändert	Gas, sonst unverändert.	Gas, sonst unverändert.
	2	Desgl.	Desgl.	Gas, Entfärbung	Gas, geringe Entfärbung
	3	Dunkler	Dunkler	Desgl.	Desgl.
	4	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.
	7	Desgl.	Gas unten etwas entfärbt	Desgl.	Desgl.
	17	Desgl.	Desgl.	Oben wieder etwas mehr blau	Oben wieder mehr blau
Safraninagar	1	Unverändert	Gas, sonst unverändert	Gas, sonst unverändert.	Gas, sonst unverändert.
	2	Desgl.	Gas, Entfärbung, Fluoreszenz	Gas, stark entfärbt, Fluoreszenz	Gas, stark entfärbt, Fluoreszenz
	3	Desgl.	Desgl., stärker	Desgl.	Desgl.
	4	Desgl.	Desgl.	Desgl.	Desgl.
	5	Desgl.	Gas, oben röter	Desgl.	Desgl.
	6	Desgl.	Oben rot, unten entfärbt	Oben röter	Oben röter

Ähnlich wie die Unterschiede zwischen gasbildenden und nicht gasbildenden Bakterien im Neutralrotagar zutage treten, waren sie auch im

Vesuvin-, Chrysoidin- und Safraninagar zu verzeichnen, während die Merkmale im Fuchsinagar sehr wenig deutlich hervortraten.

Im Chrysoidinagar bildete Par. A merkwürdigerweise kein Gas, sondern machte nur vom 7. Tage ab geringe Entfärbung.

Kein farbiger Nährboden brachte kulturelle Merkmale oder Farbenveränderungen in besserer Weise zum Ausdruck wie der Neutralrotagar.

Frégonneau (40) gebrauchte folgenden Nährboden: 8 bis 10 ccm Nährbouillon, die mit 1 ccm Methylorangelösung 1 : 1000 beschickt wurde. Nach 15 Min. langer Sterilisierung bei 110 °C im Autoklaven erkalten lassen und mit Typhus, Parat. A und B und Coli beimpft. Nach 12stündigem Wachstum zeigte sich, daß B. coli keinerlei Wirkung auf den Farbstoff ausgeübt hatte, ebenso zeigten die Kontrollröhrchen keinerlei Veränderung, dagegen waren die Typhuskulturen hellgelb, und die Kulturen von Par. B waren farblos geworden. Par. B griff den Farbstoff nicht an. Was das Wachstum der Stämme in der mit Methylorange beschickten Nährbouillon anbetrifft, so war dasselbe durchweg ein sehr gutes, mit Ausnahme von Par. A, welcher sich wohl entwickelte, jedoch schwächer als die anderen Typhaceen. Was das sonstige Wachstum der Kulturen anbetrifft, so waren die mit Typhus und Par. A geimpften auch bei längerem Bebrüten stets klar durchsichtig, jedoch mit starkem Sedimente, während die mit Par. B beimpften trübe wurden, dadurch, daß die Bakterien zum Teil in der Flüssigkeit fein suspendiert blieben, während ein anderer Teil als Sediment am Boden des Reagenzglases lag.

Um die Differenzierung noch deutlicher zu machen, fügte Verf. jeder Methylorangebouillon einen Tropfen Methylenblau medicale zu. Resultat: Par. A: fast dunkelgraue Farbe, d. h. Farbstoff nicht angegriffen, Wachstum gut. Par. B entfärbt, nur am Flüssigkeitsmeniskus eine grüne Zone, die sich durch Schütteln mit der Flüssigkeit vermischt, jedoch bald wieder erscheint.

Im Anschluß an Frégonneau berichtet Ravenna (114) von ähnlichen Versuchen. Verf. stellte fest, daß häufig, aber nicht beständig, der Par. B in der Bouillon mit Brillanteresylblau (unter Beibehaltung der bei Neutralrot verwendeten Technik) eine rötliche Färbung hervorruft, wodurch die Kulturen dieses Keimes sich sehr leicht von dem Typhus-, Par. A- und Colibacillus unterscheiden lassen.

Andere Farben — Pyronin, Safranin, Säurefuchsin, basisches Fuchsin, Eosin, Bismarckbraun, Methylgrün, Malachitgrün, Viktoriablau, Nilblau, Sudan III — erfahren keine zu Differentialdiagnosen verwertbare Veränderungen.



Hoffmann (58) wandte Stichkulturen von Peptonagar mit Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker, 1 Proz. Sanatogen und 0·1 Mischfarbe (Neutralrot + Brillantgrün im Verhältnis 4 : 6) an. B. parat. A rief dann zunächst eine Umwandlung der grünen Farbe in Blau hervor, neben gleichzeitig eintretender Trübung. Es wurde ferner der Agar in einzelne Stücke gesprengt und die blaue Farbe ging bis auf einen schmalen Saum am oberen Ende in ein intensives Rot innerhalb 3 Tagen über.

Par. A rief in Peptonbouillon mit Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker, 1 Proz. Sanatogen und 0·1 Proz. Mischfarbe eine Farbenreaktion hervor. Dieselbe bestand in dem gleichzeitigen Auftreten der Farben gelb, rot, blau, die zu je $^1/_3$ über die Kultur verteilt waren. Diese Farbenreaktion wurde etwa nach 3 Tagen beobachtet, und es gingen ihr eine Gerinnung der Bouillon und eine Umwandlung der grünen Farbe in Blau voraus.

In Magermilch mit Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker und 0·1 Proz. Mischfarbe verursacht B. par. A Gerinnung und Umwandlung der blauen Farbe in Rot innerhalb 60 Stunden.

Dieselben Veränderungen zeigten bei diesen Nährböden B. coli und B. suipestifer.

Die Versuche wurden sämtlich mit ein- und demselben Stamm ausgeführt; ob ein gesetzmäßiges Verhalten für alle Stämme vorliegt, entscheidet Verf. nicht.

Wirkung der Typhus-Colibakterien auf Galle und gallensaure Salze.

Die Wirkungen von Coli-, Typhus-, Par. A- und B-Bazillen und anderen Bakterien auf Gallensalze untersuchte Segale (134). Die Untersuchungen fanden statt in Bouillon, die mit gallensauren Salzen aus Rinder- und Menschengalle bzw. mit Taurochol- und glykocholsaurem Natron versetzt war, ferner in Rinder- und Menschengalle.

Es ergab sich, daß alle Bakterien imstande waren, durch ihr Wachstum sowohl glykochol- bzw. taurocholsaures Natron, als auch das in der Galle enthaltene Gemenge der gallensauren Salze zu zersetzen. Einzelne Stämme, wie die von der Typhusgruppe, zersetzen die Galle besonders stark und sind durch diese Eigenschaften besonders geeignet, bei ihrem Wachstum in der Galle den Anstoß zur Gallensteinbildung zu geben. Auch in steril lange Zeit aufbewahrter Galle kommt es zur Zersetzung von gallensauren Salzen.

Durch die Zersetzung der gallensauren Salze kommt es in der Galle zum Ausfällen des Cholestearins; die in der Galle enthaltenen Seifen und Fette spielen bei diesen Ausfällen keine Rolle. Die bisher als Fettsäuren



in der Galle bestimmten Körper enthalten nur zu einem Teil wirkliche Fettsäure; der Gehalt der Galle an Fettsäuren ist in Wirklichkeit annäherungsweise nur $^1/_{10}$ der bisher angenommenen Menge.

Diesen Tastachen messen die Verff. eine ausschlaggebende Rolle für die Genese der Gallensteine bei; auch sie zeigen, daß Cholestearin bei Bakterieninfektion der Gallenblase ausfallen muß, und so der Anstoß zur Bildung von Cholestearinsteinen gegeben wird.

Nitritbildung.

Gute Nitritbildner sind die Choleravibrionen. Sie haben die schon lange bekannte Eigenschaft, bei ihrem Wachstum Sauerstoff zu verbrauchen, also reduzierend zu wirken. Finden sich z. B. irgendwo Nitrate in reichlichen Mengen, wie sie gewöhnlich im Darmkanal unter den aufgenommenen Nahrungsbestandteilen vorhanden sind, so reduzieren sie nach Emmerich diese Nitrate zu Nitriten. Dabei wird nun die salpetrige Säure aus ihren Verbindungen frei, indem sie durch die gleichzeitig gebildete Milchsäure verdrängt wird. Sie übt jetzt, sobald sie in größeren Mengen frei wird, ihre toxische Wirkung aus, es kommt das bekannte Bild der Nitritvergiftung zustande. Pelz (106) untersuchte, ob diese Bildung von Nitriten auch bei anderen Bakterien, z. B. den Erregern anderer Darmkrankheiten, vorkommt. Er kommt zu dem Resultat, daß Par. B ein guter Nitritbildner, Typhus und Parat. A weniger gute Nitritbildner sind. Er gibt folgende Tabelle:

	Gebildete Mengen Nitrit in Milligrammen nach:						
	24	48	72	96	120	144	168 Stdn.
Typhus	7·0	8·8		5·0	5·0		
Paratyphus A	5·0		16·5	17·0	11·0	7·0	
Paratyphus B	20·0		37·5	43·0	35·5	31·2	31·2
Coli	11·2		16·5	18·2	13·0	15·5	15·5

Kreatininbildung.

Nach Gérman bildet von der Typhus-Coligruppe nur das Bacterium coli Kreatinin; nach Antonoff gaben der Typhusbacillus, der B. Par A und B auf Zuckerpeptonwasser eine schwach positive Reaktion auf Kreatinin, und zwar der Typhusbacillus früher als die beiden Paratyphen. Auf kalkhaltigem Peptonwasser war die Reaktion auf Kreatinin ebenso negativ wie bei gewöhnlichem Peptonwasser.

Hämolysinbildung.

Hämolysin bildet der Par. A nach Brion und Kayser selbst für das empfindliche Hundeblut nicht (Coli sehr.).

Proteinochromreaktion.

Die Proteinochromreaktion war nach verschiedenen Autoren bei Typhus, Par. A und B stets nach 2 Tagen positiv, bei Coli negativ.

Tellurreaktion.

In einem ausführlichen Artikel beschreibt Davis (32) die verschiedene Wirkung von Tellurerde auf Typhus-, Par. A und Par. B. und Colibazillen. Er glaubt die Tellurreaktion als differentialdiagnostisches Hilfsmittel betrachten zu dürfen, um die genannten 4 Bakterienarten voneinander zu trennen.

Toxinbildung.

Die Angaben über die Toxinbildung der Par. A-Bazillen sind nicht übereinstimmend.

Yamanoucki (156) berichtet: Das Filtrat von 8 Tage alten Typhusbouillonkulturen tötet in der Menge von $^1/_2$ bis 1 ccm 1 kg Kaninchen durch intravenöse oder intraperitoneale Injektion. Durch das Besredkasche antiendotische Serum kann das Toxin neutralisiert werden, sofern es mit dem Toxin gemischt den Tieren eingespritzt wird, während ein Serum von R. Kraus in Wien das Toxin nicht zu neutralisieren vermochte. Mit Par. A und B-Kulturen wurde ein viel schwächeres Toxin erreicht.

Kempff (75). Der Par. A-Bac. produziert keine löslichen Giftstoffe, doch erlangt das Serum der mit dem Chamberlandfiltrat geimpften Tiere die Fähigkeit, das Bacterium zu agglutinieren.

Die abgetöteten Kulturen enthalten Gifte, welche in nicht tödlichen Mengen Krankheit und Abmagerung hervorbringen. Die tödliche Dosis entspricht etwa der Blutmenge, also ungefähr dem 13. Teile des Körpergewichtes.

Die Gifte sind bei einer Temperatur von 100° C noch beständig.

A. Brion und Kayser (17). Mit bacterium- (Par. A) freiem Chamberlandfiltrat 3tägiger Par. A-Kulturen (selbst 2 ccm subkutan) konnten wir eine Maus nicht einmal krank machen, dagegen sie mit Kulturen töten, die durch $1^1/_2$ stündiges Erhitzen auf 56° C steril gemacht waren. Demnach enthalten die Bakterienkörper Gifte, welche in der Nährbouillon nicht löslich sind. Diese Gifte sind ziemlich hitzebeständig.

Nach Kurtz dagegen wird die Giftigkeit der Kulturen durch Erhitzen auf 60 bis 100° C zerstört.

Stellung des Par. A in der Paratyphusgruppe.

Wir erwähnten schon, daß nach der Ansicht der meisten Autoren der Paratyphus A eine Mittelstellung zwischen dem Typhus und Paratyphus B



einnimmt. Paratyphus B ist nach Trautmann mit größter Wahrscheinlichkeit nur eine Varietät einer (ideellen) Grundform der Fleischvergiftungserreger. Daß aber im Typ A auch nur eine, wenn auch entferntere, Spielart für die anderen Zwischenstufen angenommene Grundform vorliegt, ist sehr wahrscheinlich. Die selbständige Stellung des Par. A im System betonen aber sämtliche Autoren.

Agglutination.

Dringen in den menschlichen oder tierischen Körper Bakterien ein, so wirken diese als Antigene, d. h. sie veranlassen den Körper, gegen die eingedrungenen Stoffe Antikörper zu bilden. Daß noch andere Substanzen als Bakterien Antikörperbildung veranlassen können, vor allem Eiweiß enthaltende Stoffe, sei nur nebenbei erwähnt.

Zu den Antikörpern gehören vor allem die Agglutinine, die in der Diagnose der Typhus- und Paratyphuserkrankungen eine so große Rolle spielen. Sind z. B. im menschlichen Blutserum Typhusagglutinine vorhanden, so werden in das Serum gebrachte Typhusbazillen agglutiniert, d. h. zusammengeballt. Man kann so durch den Nachweis der Typhusagglutinine die Diagnose Typhus stellen, da ja die Bildung der Typhusagglutinine durch Typhusbazillen veranlaßt wurde. Umgekehrt kann man durch ein künstlich gewonnenes Immunserum, welches man dadurch erhält, daß man Tiere mit Typhusbazillen — lebend oder abgetötet, das ist einerlei — impft, fragliche Kulturen, die, mit den Agglutininen zusammengebracht, das Phänomen der Agglutination ergeben, als Typhusbazillen identifizieren.

Die Agglutinine sind spezifisch, d.h. sie vermögen nur die Antigene zu agglutinieren, die ihre Bildung veranlaßten. Es zeigt sich aber, daß agglutinierende Sera von kranken Menschen oder künstlich von Tieren gewonnen nicht nur die eigenen, sondern auch artfremde, jedoch verwandte Bazillen beeinflussen. Man nennt diese Agglutination Gruppen-, Familien- oder Nebenagglutination im Gegensatz zu der Hauptagglutination mit dem spezifischen Erreger, der die Bildung der Agglutinine veranlaßte. Auf Grund großer Versuchsreihen stellte nun Zupnick (157) die Behauptung auf, daß die Immunitätsreaktionen nicht art-, sondern gattungsspezifische seien. Von der Berliner Schule wurde er widerlegt. Die quantitative Agglutinationsprobe wurde das Mittel, unter gattungsverwandten Arten den spezifischen Agglutinationsbildner zu finden. Artfremde Bakterien erreichen nämlich in einem spezifischen Immunserum nie die Agglutinationshöhe, die dem arteigenen Bacillus zukommt. Je hochwertiger ein Immunserum ist, d. h. je mehr spezifische Agglutinine es enthält, desto eindeutiger werden





die Agglutinationsresultate, indem die Titerhöhe artfremder Bakterien weit hinter dem Agglutinationsmaximum des spezifischen Agglutinationsbildners zurückbleibt. Ich fand in der Literatur den Vorzug des hochwertigen gegenüber dem niedrigwertigeren Immunserum sogar so beschrieben, daß bei hochwertigem Serum nicht nur die relative, sondern sogar die absolute Gruppenagglutinationshöhe gattungsverwandter Arten niedriger sei als bei dem geringwertigeren Immunserum, daß z. B. ein Typhusimmunserum mit dem Titer 1:10000 von Paratyphus B-Bazillen bis zu einer Verdünnung von 1:100 beeinflußt wurde, während ein Typhusimmunserum mit dem Titer 1:3000 von Paratyphus B-Bazillen bis zu einer Verdünnung von 1:300 mitbeeinflußt wurde. Für die Praxis ergibt sich daraus die Folgerung, zu Identifizierung fraglicher Kulturen nur hochwertige Sera zu benutzen.

In der Wirkung künstlicher Immunsera spielt nun nicht nur die dem Tier zur Gewinnung des Immunserums eingespritzte Menge der Bakterien und die Zeit der Entnahme des Serums eine Rolle, sondern auch die Tierart und die Individualität des Tieres. Die Gewinnung hochwertiger Sera erfordert Studium und Erfahrung. Doch läßt die Benutzung hochwertiger Sera, verbunden mit Kulturversuchen, in der Identifizierung fraglicher Bakterien wohl äußerst selten im Stich.

Schwieriger ist die Erkennung artspezifischer Agglutinine im Serum des typhuskranken Menschen. Die Individualität des einzelnen ist uns immer ein unbekannter Faktor. Wir wissen nie, ob der Kranke nicht früher Erkrankungen anderer Ätiologie durchgemacht hat, die die Widalreaktion bei der bestehenden Erkrankung beeinflussen können. Es ist nicht bekannt, ob typhöse Erkrankungen, die nicht manifest geworden sind, auf die agglutininbildenden Zellen prädisponierende Wirkungen zurücklassen können. Wir kennen die Stätten der Agglutininbildung im Körper auch nicht. Ob noch andere individuelle Momente, abgesehen von früheren typhösen Erkrankungen, auf die Agglutininbildung im Körper Einfluß haben, wissen wir auch noch nicht. So agglutinierte in einigen von Cathoire untersuchten Fällen von febrilem Ikterus das Serum in starken Verdünnungen den Paratyphus A-Bacillus.

Jedenfalls begegnen dem Praktiker in der Serodiagnostik typhöser Erkrankungen oft sehr widersprechende Resultate. So fand z. B. Konrich bei einer Paratyphus B-Epidemie im Anfang eine so starke Beeinflussung des Paratyphus A-Bacillus durch Patientensera, daß zunächst an die Ätiologie dieser Erreger gedacht wurde. Altschüler berichtet von einem echten Typhusfall, bei dem positiver Widal gegen Paratyphus A bestand, ferner berichtet Prezmpohl, daß er aus dem Blut eines Typhuskranken echte Typhusbazillen züchten konnte, das Serum aber anfangs Paratyphus-Bazillen



agglutinierte. Inwieweit Impfungen gegen typhöse Erkrankungen auf die Agglutininbildung wirken, können wir auch noch nicht angeben, da Impfungen größeren Stiles erst durch den jetzigen Krieg bei uns veranlaßt sind.

In der Serodiagnostik typhöser Erkrankungen sah man bisher eine Agglutination — die Ansichten gehen auseinander — in einer Verdünnung von 1 : 100 als beweisend an. In schwächeren Verdünnungen wirkt oft schon das Blutserum gesunder Menschen agglutinierend. Wirkt das Serum in stärkeren Verdünnungen als 1 : 100 auf mehr als eine Bakterienart agglutinierend ein, so hält man im allgemeinen das in der stärksten Verdünnung beeinflußte für das agglutininbildende Bacterium. Aber auch das trifft nicht immer zu.

Ist die Agglutinationshöhe eines Serums für 2 Bakterienarten annähernd gleich, so gestattet die Absorptionsmethode von Castellani eine Entscheidung, ob es sich um Mischinfektion handelt, oder ob nur Gruppenagglutination vorliegt. Zeigt z. B. das Serum eines Typhuskranken, dessen Infektion nur durch den Eberth-Gaffkyschen Bacillus hervorgerufen ist, hohe Agglutinationswerte für Typhus- und Paratyphus B-Bazillen, so muß, wenn man die Rezeptoren der Typhusagglutinine durch Typhusbazillen absättigt, auch die Agglutination für Paratyphus B-Bazillen erlöschen. In Fällen von Mischinfektionen würde es nicht gelingen, die Typhusagglutinine durch Paratyphusbazillen und die Paratyphusagglutinine durch Typhusbazillen abzusättigen.

Da die Individualität des menschlichen oder tierischen Körpers eine unbekannte Größe in der Agglutininbildung bleibt, werden wir widersprechende Resultate in der Agglutination nicht leicht restlos erklären können. Wir kennen ja nur das Phänomen der Agglutination. Die Stoffe, durch die es zustande kommt, sind uns noch ziemlich unbekannt. Bekannt sind uns die Bakterien. Auch bei ihnen bestehen individuelle Unterschiede in der Rezeptorengruppe und der durch sie erzeugten Bildung von Agglutininen. Daher empfiehlt es sich, für die Diagnose polyvalente Imumnsera zu verwenden, die durch Behandlung eines Tieres mit möglichst viel verschiedenen Stämmen derselben Art hergestellt sind.

Die Agglutination der Bakterien beruht nach R. Kraus, A. Neisser und Friedemann auf der Präzipitation eines in ihren Leibern enthaltenen Bestandteiles.

Bevor wir nun auf die Eigenheiten der einzelnen Arten der Typhus-Coligruppe eingehen, die sie, soweit bekannt, in der Bildung von Agglutininen haben, wollen wir erst die Technik der Serodiagnostik kurz beschreiben.

Uns scheint es nämlich, als ob ein Teil der Widersprüche der Literatur durch verschiedene Technik und verschiedene Beurteilung des Resultates erklärt werden kann. Anfangs wurde so gearbeitet, daß man ein verdäch-



tiges Serum in verschiedenen Verdünnungen mit einer Bouillonkultur bekannter Bakterien bzw. eine Bouillonkultur unbekannter Bakterien mit einem bekannten Immunserum zusammenbrachte. Jetzt handhabt man es wohl meist so, daß man von einer Schrägagarkultur mit einer Öse etwas von dem Bakterienrasen abkratzt und in das Serum verreibt.

Hier können schon verschiedene Resultate vorkommen, da die Individualität der Stämme und des benutzten Serums Einfluß auf das Ergebnis haben. Länger künstlich fortgezüchtete Stämme scheinen eine stärkere Agglutinationswirkung zu haben als frisch aus dem Körper gezüchtete. Über die Unterschiede des Serums sprachen wir schon.

Dann kommt die Zeit der Einwirkung von Bakterien und Serum aufeinander in Frage. In verschiedenen Laboratorien wird nach 4, 8 oder erst nach 18 bis 24 Stunden abgelesen. Ferner ist es ein Unterschied, ob makroskopisch oder mikroskopisch das Resultat bestimmt wird. Ich habe den Eindruck, daß man in der mikroskopischen Beurteilung der Reaktion vielfach zu weit gegangen ist. Fehler, wie z. B. Benutzung unsauberer Stämme zu der Reaktion, ziehe ich nicht in Betracht.

Das Verfahren bei der Widalprobe, wie es in unserm Institut gehandhabt wird, ist bereits beschrieben. Ich verweise auf das oben Gesagte.

Bei der Identifizierung verdächtiger Reinkulturen gebrauchen wir folgende Verdünnungen des künstlichen Immunserums: 1 : 1000, 1 : 2000, 1 : 5000, 1 : 10000 und verfahren wie in der Serodiagnostik. Je nach der Qualität des von verschiedenen Firmen zu verschiedenen Zeiten bezogenen Immunserums weichen wir hier ab, indem wir schwächere ev. auch stärkere Verdünnungen anwenden, je nach Titer des betreffenden Serums; Kochsalzkontrollen bzw. Kontrollen mit bekannter Bakterienkultur fehlen selbstverständlich nie.

Das Bild der Agglutination beschreibt Porcile so: Die Agglutination ist beweisend, wenn die Klümpchen gleich groß und gleichmäßig verteilt sind. Diese gleiche Größe und gleiche Verteilung findet sich in allen Konzentrationen, d. h. jede für sich verschieden dick. In einer Verdünnung 1 : 20 erscheinen wegen der Stärke der Agglutination die Granula bei den ersten Schüttelbewegungen zwar viel gröber als z. B. in der Verdünnung 1 : 200, schüttelt man aber weiter und stärker, so werden auch hierbei die groben Granula zu feinsten Körnchen verteilt. Lediglich die Zahl dieser Körnchen ist in stärkeren Serumkonzentrationen eine größere.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen über Agglutination (ausführliche Behandlung der Antikörper vgl. die betreff. Kapitel in dem ausgezeichneten Handbuch von Kolle-Hetsch) komme ich zu der Erörterung der Agglutinine bzw. der Immunsera und den agglutininbildenden Eigenschaften



der einzelnen Bakterienarten der Typhus-Coligruppe. Meine Aufgabe wird sich darauf beschränken, den Verlauf der Agglutination beim Paratyphus A-kranken Menschen und die Wirkung von Paratyphus A-Bazillen auf künstliches Paratyphus A-Serum zu besprechen. Dabei muß ich natürlich darauf eingehen, inwieweit bei Paratyphus A-Erkrankungen eine Mitagglutination durch andere Bakterien der Typhus-Coligruppe stattfindet, ferner welchen Einfluß das Serum bei typhösen Erkrankungen anderer Ätiologie auf Paratyphus A-Bazillen ausübt. Auch die Wirkung von Paratyphus A-Bazillen auf künstliche Immunsera anderer Erreger der Typhuscoligruppe und die Wirkung letzterer auf künstliches Paratyphus A-Serum gehört in den Kreis meiner Betrachtung. Die besonderen agglutininbildenden Eigenschaften der anderen zur Typhus-Coligruppe gehörenden Bazillen werde ich nur ganz kurz streifen können.

Da meine Arbeit nur eine Zusammenstellung der Literatur sein soll, habe ich auch hier auf größere eigene Versuche verzichtet und gebe nur eine Übersicht über die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen und Versuche. Um die Resultate und Ansichten der einzelnen Autoren im Zusammenhang zu bringen, verzichte ich auf eine große Zusammenstellung aller bisher in der Literatur enthaltenen Ergebnisse in tabellarischer Form. Diese zu geben, würde nicht allein wegen der verschiedenen Versuchsanordnungen, sondern auch wegen der zum Teil recht verschiedenartigen Ergebnisse sehr schwierig sein.

Agglutinationsverhältnisse bei Paratyphus A-Kranken.

Die mir aus der Literatur bekannt gewordenen Paratyphus A-Fälle zeigten folgende Agglutinationswerte.

Baermann und Eckersdorf:

Fall I. Am 4. Tage Blutkultur Paratyphus A-Bazillen.

Widal am 5. Tage P. A. 1:320,
,, ,, 11. ,, P. A. 1:320,
,, ,, 21. ,, P. A. 1:40.

Fall II. Am 41. Tage in den Fäzes Paratyphus A-Bazillen.

Widal am 5. Tage P. A. negativ,
,, ,, 13. ,, P. A. 1:160,
,, ,, 25. ,, P. A. 1:320,
,, ,, 41. ,, P. A. 1:160.
später negativ.



Fall IV. Am 5. u. 17. Tage in den Fäzes Paratyphus A-Bazillen.

Widal am 5. Tage P. A 1:160,
,, ,, 17. ,, P. A 1:160,
,, ,, 23. ,, P. A 1:80,
,, ,, 51. Tage P. A 1:40 ±.

Die übrigen Fälle von Baermann und Eckersdorf zeigen ähnliche Werte, mit Ausnahme von Fall 3, der als Mischinfektion vom Typhus + Paratyphus A interessant ist.

Fall III. Am 3. Tage Blutkultur Typhusbazillen.

Am 3. u. 7. Tage Widal Typhus 1:320. Paratyphus A = 0.
Rasche Entfieberung am 13. Tage. Am 17. Tage erneut Temperatur.
Am 17. Tage Widal Typhus 1:320. Paratyphus A 1:320.
Am 21. u. 27. Tag in den Fäzes Typhus + Paratyphus A-Bazillen.
Am 27. Tage Widal Typhus 1:320, Paratyphus A 1:320.
Am 57. Tage Widal Typhus 1:160, Paratyphus A 1:40.
Am 85. Tage Widal Typhus 1:160, Paratyphus A 0.

Die Fälle von Baermann und Eckersdorf sind nicht nur kulturell, sondern auch serodiagnostisch eindeutig verlaufen. Nur Agglutination des Blutserums mit Paratyphus A-Bazillen gaben auch kulturell sichergestellte Fälle von:

Gwyn: Widal Paratyphus A 1:200, Typhus 0.
Brion-Kayser: Widal Paratyphus A 1:1000, Typhus 0.
Bonhoff: Widal Paratyphus A 1:500, Typhus 0, Paratyphus B = 0.
Cushing: Widal Paratyphus A 1:800, Typhus 0.
Blumenthal: Widal Paratyphus A 1:200, Typhus 0, Parat. B. 0.
Kallmeyer: Widal Paratyphus A stark, Typhus 0, Parat. B 0.

Geringe Mitagglutination von Typhusbazillen zeigten die Paratyphus A-Fälle von Rolly:

Fall I: Widal: Typhus am 17. Tage nach 24 Stunden 1:80.
Widal: Paratyphus A am 19. Tage sofort 1:150.
Widal: Paratyphus A am 21. Tage sofort 1:300.

Fall II. Widal am 29. Krankheitstage: Paratyphus A 1:1000,
Verdünnung 1:10000 ±, Typhus = 1:10
und Paratyphus B = 1:10, mit dem eigenen Stamm 1:100.

Interessant ist auch der Fall von Kayser:

15. I. 05 erkrankt.
21. I. 05 Blutkultur Paratyphus A.



Agglutinationen. 21. I. 05. Widal Typhus 1 : 50 = 0, 1 : 100 = +, 1 : 200 = 0. Paratyphus A = 0, Paratyphus B 1 : 100 = 0.

26. I. 05. Widal Paratyphus A 1 : 100 = +, Typhus 1 : 50 = 0, 1 : 100 = +, höher = 0. Paratyphus B = 0.

Castellanis Versuch der getrennten Absättigung: mit Typhusbazillen abgesättigt = Agglutination für Paratyphus A 1 : 100 = +; mit Paratyphus A-Bazillen gesättigt = Agglutination für Typhusbazillen ist erloschen.

31. I. 05. Par. A. 1 : 50 bis 1 : 200 = +. 1 : 300 und höher = 0. Typhus 1 : 50 = 0, 1 : 100 = +. 1 : 200 und höher = 0. Paratyphus B = 0. fieberfrei.

13. II. 05. Par. A 1 : 100 +. Höher = 0.
Typhus 1 : 50 = 0. 1 : 100 = +.
Par. B = 0.

27. II. 05. Par. A 1 : 50 = +. Höher = 0. Typhus und Paratyphus B = 0. Eine Erklärung für das sonderbare Verhalten des Serums gegen Typhusbazillen (Widal 1 : 50 = 0, 1 : 100 = +) gibt K. nicht.

Im Deutschen Archiv für klin. Medizin, Bd. LXXXV veröffentlicht Kayser einen Fall von Paratyphus A + Typhus.

J. C. Zunächst ein in 12 Tagen abklingender leichter Typhus bzw. typhusähnliche Erkrankung. Fieberfreies Intervall und anscheinende Rekonvaleszenz bis zum 21. fieberfreien Tage, an diesem stellt sich unter schweren Krankheitserscheinungen hohes Fieber (40·5) ein; Roseolen, Milz, Durchfälle. Dies zweite Fieberstadium dauerte 5 Wochen an, es folgt nach nur 2 fieberfreien Tagen eine dritte Continua, die nach 4 Wochen abklingt.

Am 10. Krankheitstage Widal P. A 1 : 500, Typhus 1 : 50. Aus Stuhl allein Paratyphus A gezüchtet.

Am 36. Krankheitstage Widal: P. A 1:50, Typhus u. Paratyphus B 1 : 100.
Am 41. Krankheitstage Widal: P. A 1 : 50, Typhus u. Paratyphus B 1 : 100.
Am 60. Krankheitstage Widal: P. A 1:50, Typhus 1:1000, Paratyphus B 1:500.

Im Stuhl und Urin vom 60. bis 130. Krankheitstage wiederholt nur Typhusbazillen. Interessant ist hier die Mitagglutination des Krankenserums auch durch Paratyphus B-Bazillen.

In einem von Springer mitgeteilten Fall agglutinierte der vom Patienten gewonnene Paratyphus A-Stamm das Patientenserum 1 : 800. B. suipestifer wurde vom Patientenserum gleich hoch, B. ent. Gaertner



1:400, Typhusb. 1:100 agglutiniert. Paratyphus B zeigte im Patientenserum keine Agglutination.

Kayser gibt über die Agglutinationsverhältnisse bei Paratyphuserkrankungen folgendes Bild:

In vielen Fällen von Paratyphus fehlt die Gruber-Widal sche Reaktion auf Typhusb. Ist der Agglutinationstiter des Krankenserums für sein Paratyphusstäbchen ein sehr hoher, so kommt es infolge von Gruppen- oder Familienagglutination sowohl zur Mitbeeinflussung der Typhusbazillen als auch der Paratyphusbazillen des anderen Typus. Denn es besteht ein Parallelismus zwischen dem Agglutinationstiter eines Immunserums und der Ausdehnung der Gruppenagglutination bei Verwandten des Bacteriums, gegenüber welchen das Agglutinationsvermögen hervorgerufen wurde.

Man kann daher vermittelst der Agglutinationsprobe die Diagnose bei Paratyphus jedes Typus nur dann einigermaßen sicherstellen, wenn man sein Agglutinationsmaximum für jedes Stäbchen festgestellt hat.

Ausschließlich rasche makroskopische Agglutination eines Typus von B. parat. mindestens im Verhältnis 1:75 kann bei entsprechenden klinischen Erscheinungen das Bestehen eines Paratyphus beweisen. Ich habe nie nach Zusatz menschlichen Normalserums zu Aufschwemmung oder jungen Kulturen von Paratyphusbakterien auch im Verhältnis 1:30 die geringste Agglutinationswirkung bemerkt.

Jürgens, ferner Zupnick und Posener prüften die Agglutinationsverhältnisse bei zahlreichen Typhus-, Paratyphusfällen und anderen Krankheiten. Sie fanden häufig und zwar oft eine nicht unerhebliche Mitagglutination verwandter Bakterienarten. Der Agglutinationstiter war aber den homologen Stämmen gegenüber am höchsten.

Grattan und Wood geben an, daß die Agglutininbildung bei Paratyphus A im Patientenblut sehr charakteristisch sei: Der Serumtiter beginnt vom 8. Tage an zu steigen, erreicht das Maximum am 18. Tage und nimmt dann stufenweise wieder ab innerhalb der nächsten 3 Monate. Sie halten es für fehlerhaft, eine Differentiadiagnose zwischen Typhus und Paratyphus auf Grund des höheren Serumagglutinationstiters gegenüber einem der beiden Erreger zu stellen, da sie in Paratyphusfällen, in denen die Diagnose durch die Isolierung von Par. A-Bazillen aus dem Blut sichergestellt war, gleichwohl gegenüber Typhusbazillen einen stärkeren Ausschlag der Widalschen Probe fanden als gegenüber Par. A-Bazillen. Auch die Untersuchungen der Verfasser, mit Hilfe der Absorptionsmethode eine Differentialdiagnose zu ermöglichen, wobei sie von der Annahme ausgingen, daß in Typhusfällen durch die Typhusbazillen, bei Paratyphusinfektionen durch die Paratyphus-



keime in jedem Fall sämtliche, auch die nicht spezifischen Agglutinine abgebunden werden könnten, schlugen vollkommen fehl.

Nicolle und Cathoire machen darauf aufmerksam, daß in Anbetracht des rapiden Abfalles des Agglutinationstiters in der Apyrexie eine retrospektive Diagnose des Paratyphus A nicht möglich sei.

Güttler gibt folgende Regeln für die Serodiagnostik:

Stellt sich der gefundene Titer für Typhusbakterien und die Schottmüllersche Art gleich hoch, oder übertrifft der Agglutinationstiter der Schottmüllerschen Art denjenigen der Eberthschen um ein geringes, dann liegt ... ein Abdominaltyphus vor.

Schottmüllersche Paratyphen zeichnen sich nämlich durch eine enorm starke Agglutinationskraft aus. Der Titer solcher Paratyphussera für die Schottmüllersche Art beträgt ein vielfaches Multiplum desjenigen, welchen dieses Serum für bestagglutinable Typhusstämme aufweist.

Der Brion-Kaysersche Paratyphus zeichnet sich im Gegensatz zum Schottmüllerschen

1. durch schwächere Agglutinationskraft und

2. durch geringere Ausdehnung der Spezifitätsbreite aus. Typhusbakterien werden von solchen Seris zumeist überhaupt nicht oder nur in sehr geringen Werten beeinflußt.

Zu ähnlichem Resultat kommt auch Zupnick: Eberthsche Typhussera agglutinieren in manchen seltenen Fällen außer Typhusbazillen in gleichem oder etwas höherem Grade auch Schottmüllersche oder Brion-Kaysersche Bazillen, hingegen besitzen Kaysersche oder Schottmüllersche Sera einen gleich starken Anteil für Eberthsche Bazillen nicht. Demnach kann ein Serum, das gleiche oder fast gleiche Titer für alle 3 oder 2 der hier in Rede stehenden Bakterienarten besitzt, nur ein Eberthsches Serum darstellen.

Agglutinationsverhältnisse bei Typhuskranken.

Über die Beeinflussung des Patientenserums bei Typhuskranken durch arteigene und artfremde Bakterien, die ich oben schon gestreift habe, zitiere ich Gross und Korte:

Gross: Sämtliche Typhusfälle agglutinierten Typhusbazillen, doch machen sich bei den einzelnen Stämmen sehr große Schwankungen bemerkbar. So wird der eine Stamm stark, der andere wenig oder gar nicht agglutiniert. Eine besondere Ursache ist dafür nicht aufzufinden. Der eigene Stamm wird fast stets weniger hoch agglutiniert als andere.

Die Agglutinationskurven der einzelnen Stämme verlaufen stets parallel während der Krankheitsdauer, d. h. die im Anfang höher agglutinierten

Stämme werden auch später höher agglutiniert als die übrigen und umgekehrt. Die Höhe des Agglutinationstiters für die einzelnen Stämme schwankt im allgemeinen auf der Höhe der Erkrankung und während der Rekonvaleszenz recht wenig und verläuft nicht sprungweise.

Paratyphus A- und B-Bazillen werden in den meisten Fällen mitagglutiniert, in einigen nicht oder doch nur ganz unbedeutend. Die Höhe ihres Agglutinationstiters scheint im allgemeinen abhängig von der Höhe des Titers für Typhus zu sein, doch existieren zahlreiche Ausnahmen.

Korte: Die Typhussera seiner Kranken wirkten durchaus nicht einheitlich auf die beiden Typen der Paratyphusbazillen. 8 Typhussera, deren Agglutinationsvermögen gegenüber Typhus zum Teil ein ziemlich niedriges, z. T. ein sehr hohes war, wiesen keine wesentliche Beeinflussung von Paratyphus A- und B-Bazillen auf. In einer zweiten Reihe von Fällen wurde nur Paratyphus B mitagglutiniert und z. T. erst in ziemlich konzentrierten Serumverdünnungen. Zwei Sera, darunter ein sehr hochwertiges, agglutinierten nur Paratyphus A. Die übrigen Sera übten sowohl auf Typ A als auch B einen deutlich agglutinierenden Einfluß aus. Ein strenger Parallelismus besteht nach Korte zwischen der Höhe des Agglutinationstiters für Eberthsche Bazillen und der Mitagglutination für Paratyphusbazillen nicht. Hochwertige Typhussera agglutinierten Paratyphusbazillen nicht, andere mit einem verhältnismäßig niedrigen Typhustiter zeigten eine beträchtliche Mitagglutination von Par. A und B. Auffallend war bei diesen Untersuchungen die Mitagglutination von Paratyphus A, da K. im Tierexperiment wenigstens bei Kaninchen keine ,,Agglutinationsverwandtschaft" zwischen Typhus und Paratyphus A gefunden hatte. Drei mit verschiedenen Typhusstämmen hergestellte Kaninchenimmunsera beeinflußten wohl einen Paratyphus B (einem Agglutinationswert von 2000 oder 10000 gegenüber Typhusbazillen entsprach ein solcher von 100 bzw. 300 gegenüber Paratyphus B), aber niemals Par. A. Umgekehrt konnte auch bei einem Paratyphus A-Serum, dessen Agglutinationsvermögen 1 : 5000 betrug, niemals eine wesentliche agglutinierende Wirkung auf Typhus- und Paratyphus B-Bazillen nachgewiesen werden.

Agglutinationsverhältnisse bei Paratyphus B-Kranken.

Paratyphus B-Patientenserum wird von allen Paratyphus B-Stämmen schnell, stark und gleichmäßig beeinflußt. Auch hier findet eine Beeinflussung durch Typhus- und Paratyphus A-Bazillen statt, die sich aber in niederen Grenzen hält. Gerade bei den Paratyphus B-Bazillen besitzen wir in der Agglutination ein zuverlässiges Differenzierungsmittel. Es gibt weder schwer agglutinable Kulturen, wie bei Typhuskulturen beobachtet ist, noch spielen Gruppenagglutinationen eine Rolle.

Kurz seien aus einer Tabelle Schottmüllers die Beeinflussung von 5 Patientenseris Paratyphus B-Kranker durch 1 Typhus- und 2 Paratyphus A-Stämme wiedergegeben.

Paratyphus B-Kranke	Agglutinationshöhe des Patientenserums gegen Paratyphus B-Bazillen	Mitagglutination durch	
		Typhus	Paratyphus A
Krenzin	1 : 1000	0	1 : 100 bzw. 0
Köcher	1 : 10 000	0	0
Thot	1 : 10 000	0	1 : 50
Seemann	1 : 10 000	0	1 : 100
Dr. K.	1 : 100	0	0

Wie wir sehen, ist der Ausfall der Widalreaktion bei allen typhösen Erkrankungen vorsichtig zu bewerten. Ausschließliche Agglutination eines Erregers oder Übersteigen der Titerhöhe eines Erregers gegenüber anderen um ein vielfaches, eventuell Castellanis Absättigungsversuch lassen uns meist mit großer Sicherheit aus der Serodiagnostik die Ätiologie der vorliegenden Erkrankung feststellen, die kulturellen Untersuchungsmethoden wird man aber nicht entbehren können.

Fickers Diagnostikum.

Es sei hier noch erwähnt, daß Ficker Typhus- und Paratyphus A- und B-Diagnostica herstellte, die den praktischen Arzt in die Lage versetzen sollen, allerorts ohne jegliche Laboratoriumsbeihilfe diese 3 häufigsten typhoiden Erkrankungen des Menschen sicher zu diagnostizieren. Minelli hatte bei Verwendung von Fickers Paratyphusdiagnostikum folgende Resultate:

1. Die Agglutinierbarkeit des Paratyphusdiagnostikum A und B war bei Zimmertemperatur nach 12 Stunden nur wenig geringer als die einer jungen lebenden Kultur von Par. A und B unter denselben Bedingungen. Mit meinem Tierserum haben sich die 2 Paratyphusdiagnostika als brauchbar erwiesen.

2. Nach einem Aufenthalt im Brutschrank von 3 Stunden ergibt ein Vergleich ziemlich dasselbe Resultat.

3. Sowohl das Paratyphusdiagnostikum A und B, als auch die lebenden Bazillen zeigen nach 3stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C eine geringere Agglutination als nach 2stündigem Stehen in Zimmertemperatur.

4. Wird die Fickersche Probe bei etwa 10° C gehalten, so ist die agglutinierende Wirkung der Seren eine geringere als bei der gewöhnlichen Temperatur bewohnter Zimmer.



5. Das Fickersche Diagnostikum weist nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zumeist eine stärkere Agglutination auf, als die entsprechenden lebenden Bazillen nach einem dreistündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° C.

6. Die gegenseitige Gruppenbeeinflussung ist noch bei Anwendung von Verdünnung 1 : 100 = 0. Das ist von großem Interesse für die Praxis.

Wirkung der Bakterien der Typhusgruppe auf künstliche Immunsera.

Da die Erfahrung lehrt, daß bei hochwertigen, künstlich gewonnenen Immunsera die Gruppenagglutination verwandter Bakterien weit hinter dem Agglutinationsmaximum der homologen Bakterien zurückbleibt, verwendet man heute wohl zumeist solche Sera.

Kaninchen sind nach Bock sehr empfindlich gegen die Behandlung mit Paratyphusbazillen. Wurde die Immunisierung in der üblichen Weise mit Einspritzungen abgetöteter Kulturen begonnen, so trat eine starke Toxinwirkung ein, von der sich die Tiere nur schwer erholten. Die anfängliche Injektion von kleinsten Mengen lebender Bazillen mit allmählicher Steigerung wurde besser vertragen.

Zur Erläuterung der Gruppenagglutinationsverhältnisse der Typhus-Colibakterien in künstlichen Immunseris, soweit sie für Paratyphus A-Bazillen bzw. -Sera in Betracht kommen, stelle ich einige Tabellen aus der Literatur voran.

Springer (140):

	Serum		Titer		Bakterien	
1.	Typhusserum,	Titer	1:50000,	aggl.	Paratyphus A-Baz.	1:100.
2.	Paratyphus B-Serum,	„	„	„	„ „	1:800.
3.	Enter.-Gaertner-Serum,	„	„	„	„ „	1:400.
4.	Coliserum,	„	1:6400,	„	„ „	1:100.
5.	Paratyphus A-Serum,	„	1:50000,	„	Typhusbazillen	1:6400.
6.	„ „	„	„	„	Paratyphus B-Baz.	1:3200.
7.	„ „	„	„	„	Ent.-G.-Bazillen	1:25000.
8.	„ „	„	„	„	Colibazillen gar nicht.	

Kayser (73):

Tabelle I.

1. Typhus-Kan.-Serum, Titer 1:30000—50000, aggl. Paratyphus A-Baz. 1:100.
2. „ „ „ „ „ „ „ B „ 1:300.

Tabelle II.

1. Paratyphus A-Kan.-Immunser., Tit. 1:30000, aggl. Typhusstamm I 1:300.
2. „ „ „ „ „ „ „ II 1:1000.
3. „ „ „ „ „ „ „ III 1:3000.



Tabelle III.

1. Paratyphus B-Kan.-Immunser., Tit. 1:10000, aggl. Typhusstamm I 1:300.
2. „ „ „ „ „ „ „ II u. III 1:1000.
3. „ „ „ „ „ „ Parat. A-Baz. 1:100.

Porcile (109):

I. Typhusimmunserum mit dem
1. Titer 1:5000 agglutinierte Paratyphus A-Bazillen 1:100.
2. „ 1:10000 „ „ „ 1:50 (1:100 ±).
3. „ 1:5000 „ „ „ 1:20 (1:50 ±).
4. „ 1:2000 „ „ „ 1:20 (1:50 ±).
5. „ 1:5000 „ „ „ 1:50.
6. „ 1:2000 „ „ „ 1:50.
7. „ 1:1000 „ „ „ 1:20 (1:50 ±).

II. Coliserum I, Titer 1:2000,
1. agglutinierte Typhusbazillen 1:20.
2. „ Paratyphus A- und B-Bazillen 1:50 (1:100 ±).

III. Enter.-Gaertner-Serum, Titer 1:2000, aggl. Parat. A-Baz. nicht.
IV. Serum Faec. alcaligenes, „ 1:2000, „ „ „ „
V. Coliserum II, „ 1:1000, „ „ „ „
VI. Paratyphus B-Serum I, „ 1:2000, „ „ „ „
VII. „ „ II, „ „ „ „ „ 1:20 (1:50 ±).
VIII. Paratyphus A-Serum, Titer 1:1000, aggl. Typhus 1:100, Parat. B nicht.

Schroeter und Gutjahr (131):

Typhusserum, Titer 1:2000, aggl. Paratyphus A-Baz. 1:50 schwach.
Paratyphus B-Serum, „ „ „ „ „ 1:100.
Ent.-Gaertner-Serum, „ 1:7000, „ „ „ 1:250.
Coliserum, „ 1:500, „ „ „ nicht.
Kruse-, Y-, Flexnerserum, Titer bei jedem 1:3000, aggl. Paratyphus A-Baz. 1:10.
Paratyphus A-Serum, Titer 1:1000, aggl. Typhusbazillen nicht, Paratyphus B- und Colibazillen 1:10, Ent.-G.- und Flexner- und Y-Bazillen 1:50.

Die Versuche von Bock (10) ergaben, daß Paratyphus A-Bazillen durch folgende Kaninchenimmunsera nicht agglutiniert wurden:

Mäusetyphusserum, Titer 1:10000.
Paratyphus B-Serum, „ 1:4000.
Schweinepestserum „ 1:10000, vom Esel gewonnen.
Fleischvergiftung, Kaensche Serum, „ 1:7000.

Paratyphus A-Serum (Titer 1:3000) agglutinierte Mäusetyphus-, Schweinepest- und Kaensche Bazillen nicht.

Trautmann (147):

Serum des Düsseld. Fleischvergiftungsstäbchens aggl. den eigenen Stamm 1:5000.
„ „ „ „ „ Paratyphus B-Baz. 1:500.
„ „ „ „ „ „ A „ 1:10.



Serum des Posener Fleischvergiftungsstäbchens	aggl. den eigenen Stamm	1:1000.
" " " "	" Paratyphus B-Baz.	1:500.
" " " "	" " A "	1:50.
" von Paratyphus B	" den eigenen Stamm	1:2500.
" " " B	" Paratyphus A-Baz.	1:50.
" des Morseeler Stäbchens	" den eigenen Stamm	1:2500.
" " " "	" Parat. A- u. B-Baz.	1:100.
" " Hamburger "	" den eigenen Stamm	1:1000.
" " " "	" Parat. A- u. B-Baz.	1:100.
" " Bac. morbificans bovis (Basenau)	" den eigenen Stamm	1:2500.
" " " " " "	" Paratyphus B-Baz.	1:250.
" " " " " "	" " A "	1:100.
" " Paratyphus A	" den eigenen Stamm	1:2500.
" " " A	" Paratyphus B-Baz.	1:100.
" " " A aggl. andere Fleischvergiftungserreger		1:250.

Als letzte Tabelle sei die von E. Kirch (76) wiedergegeben.

Paratyphus B-Serum,	Titer	1:5000,	aggl.	Paratyphus A-Bazillen	1:500.
Mäusetyphusserum,	"	1:3000,	"	" "	1:300.
Ent.-Gaertner-Serum,	"	1:3000,	"	" "	1:100.
Typhusserum,	"	1:10000,	"	" "	1:100.
Paratyphus A-Serum,	"	1:2000,	"	Paratyphus B-Bazillen	1:500.
" "	"	"	"	Mäusetyphusbazillen	1:400.
" "	"	"	"	Ent.-Gaertner-Baz.	1:300.
" "	"	"	"	Typhusbazillen	1:500.

Wie aus diesen Tabellen ersichtlich ist, haben die künstlichen Immunsera artspezifische Wirkungen insofern, als von keinem artfremden Bacterium das Agglutinationsmaximum des arteigenen Bacteriums erreicht wird. In diesem Sinne sprechen auch die Versuche von Hoffmann (59), Porcile (109), Lipschütz[1], Ballner und v. Sagasser[2].

Die beiden Typen der Paratyphusbazillen stellen, wie Kayser sagt, ebenso wie die Typhusbazillen bezüglich der Agglutininempfindlichkeit eine Einheit dar.

Damit ist gesagt, daß ein spezifisches Immunserum, erzeugt durch einen der bekannten Typen des Paratyphus, alle Vertreter dieses Typus in gleicher Stärke zur Agglutination bringt, doch nur, falls sie ein gewisses Laboratoriumsalter hinter sich haben, denn es ist möglich, daß frisch virulente, eben aus Tier oder Mensch gezüchtete Paratyphusbakterien für die ersten Paar Kulturgenerationen künstlichen Lebens ihre spezifische Agglutinierbarkeit eingebüßt haben.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXV.
[2] *Archiv für Hygiene.* 1904. Bd. LI.

Selbstverständlich agglutinierten Sera von Paratyphuspatienten alle Paratyphusbakterien ihres Typus und zwar unter Umständen bis zu vielen Tausenden.

Bei ein und demselben Tier kann man im großen und ganzen den Satz aufstellen, daß mit dem Haupttiter für die Typhusbazillen die Gruppenagglutinationswirkung bei beiden Paratyphen wächst.

Aus seinen Versuchen zieht Kayser den Schluß, daß das Verhältnis von der Haupt- zur Partialagglutination weniger abhängt von Besonderheiten der Typhusbazillenrassen, als von der Individualität des Rezeptorenapparates im agglutininerzeugenden Organismus. Wohl sind eine Anzahl haptophorer Gruppen bezüglich ihrer agglutinogenen Spezifität bei Typhus- und Paratyphusbazillen beider Typen gleichartig, aber offenbar hat nicht jeder Organismus die gleiche Menge dazu passender Molekülkomplexe in seinen agglutininliefernden Zellen.

Porcile hebt dagegen hervor, daß die schwere bzw. langsame Agglutinierbarkeit, die man häufig bei Eberthschen Typhusstämmen beobachtet, nicht etwa auf irgendwelchen Eigenschaften des im einzelnen Fall verwendeten Immunserums, vielmehr lediglich auf der Natur der Stämme selbst beruhe. Denn durch jedes beliebige Typhusserum wurden die schwer agglutinablen Stämme stets langsamer beeinflußt als die anderen; ja auch das homologe Serum gab die gleichen Resultate.

Es sei hier nochmals auf die Ansichten Zupnicks (157) eingegangen. Er kommt am Schlusse ausgedehnter Versuchsreihen zu folgender Zusammenfassung:

1. Menschliche Blutsera von a) Eberths Typhuskranken, b) Schottmüllers Paratyphuskranken, c) Brion-Kaysers Paratyphuskranken, d) verschiedenen Fleischvergiftungskranken, 2. tierische Immunsera mittels einer dieser Arten,	agglutinieren spezifisch außer dem korrespondierenden Erreger auch andere gattungsverwandte Arten.

3. Der gattungsspezifische Titer dieser Reaktion kann dieselben und auch höhere Werte aufweisen als der der artspezifischen.

Daß diese letzte Verallgemeinerung (Nr. 3) zu weitgehend ist, zeigen obige Tabellen. Sie wurde schon von Kolle, Kutscher und Meinicke (83) als unrichtig zurückgewiesen. Diese Forscher ziehen auf Grund vieler Versuche folgende Schlüsse:

Es wird immer wieder der Versuch gemacht, allein auf Grund von Agglutinationsversuchen mit Kranken- bzw. Rekonvaleszentensera eine Gruppierung der Bakterien herbeizuführen. Das ist nicht als berechtigt anzuerkennen. In dem Krankheitsprozeß haben wir einen äußerst kompli-



zierten Vorgang vor uns, den wir vorläufig nur in ganz groben Umrissen übersehen können. Wir wissen zurzeit noch nicht, warum z. B. in einem Typhusfall das Serum des Patienten agglutiniert, im anderen Falle nicht. Wir wissen nicht, warum oft die Reaktion streng spezifisch nur mit dem Typhusbacillus auftritt, in anderen Fällen das Serum auch Paratyphusbazillen in geringem Grade beeinflußt. Wir wissen ebensowenig, warum zuweilen der Titer eines Serums eines Typhuskranken für Paratyphusbazillen ebenso hoch oder höher ist als für Typhusbazillen.

Erklärbare Hypothesen dafür sind: die Paratyphusbazillen scheinen im allgemeinen im menschlichen und tierischen Serum leichter agglutinabel zu sein als Typhusbazillen. Ferner kann der betreffende Typhuskranke vor kürzerer oder längerer Zeit einen ambulanten, gar nicht beachteten Paratyphus durchgemacht haben. Bei den Untersuchungen wurde vielleicht auch in einigen Fällen die unerläßliche Prüfung auf Reinheit der Kulturen nicht scharf genug gehandhabt.

Der Satz von Zupnick: „Der gattungsspezifische Titer der Agglutinationsreaktion kann dieselben und auch höhere Werte aufweisen als der der artspezifischen" stimmt nur für seltene Fälle von Krankensera, nie und nimmer aber für künstliche Immunsera.

Auch die Beschaffenheit, z. B. zu hoher Alkaligehalt des Nährbodens, setzt die Agglutinationskraft gezüchteter Kulturen herab. Besonders die Typhusbazillen sind in ihrer Agglutinabilität sehr empfindlich gegen Schwankungen der Reaktion des Nährbodens.

Paratyphussera: Der Rezeptorenapparat der Paratyphusbazillen vom Typ B verhält sich gegen homologe Sera außerordentlich gleichmäßig. Schwer agglutinable Stämme wurden nicht beobachtet. Das Phänomen der Agglutininresistenz frisch aus dem Körper isolierter Bazillen konnte in einigen Fällen konstatiert werden.

Bei der Agglutination der Paratyphusbazillen mit Typhusseris fällt die Gleichmäßigkeit der Beeinflussung ebenfalls in die Augen. Sämtliche Paratyphus B-Stämme wurden von einem Typhusserum (Titer 1 : 10000) 1 : 100 gut, 1 : 200 nur noch schwach, 1 : 500 überhaupt nicht beeinflußt.

Die Mitagglutination der Paratyphus B-Kulturen durch ein Paratyphus A-Serum (Titer 1 : 2000) ist außerordentlich gering. Oft war nicht einmal bei 1 : 50 Beeinflussung zu sehen, bis 1 : 100 wurde keiner der untersuchten Stämme ausgesprochen agglutiniert.

Mäusetyphusbazillen wurden von Paratyphus A-Serum (Titer 1 : 5000) höchstens bis 1 : 100 agglutiniert.

Die Agglutination von Enteritisbazillen war gegenüber dem Paratyphus A-Serum meist nur ganz gering.



Die Prüfung von 5 Paratyphus A-Kulturen (Titer bis 1 : 5000) ergab: Gegen andere Bakterienarten lassen sich die Paratyphus A-Bazillen durch die Agglutination gut abgrenzen. Gegen Paratyphus B-Sera ist die Mitagglutination äußerst gering, ebenso gegen Mäusetyphussera. Gegen Enteritisserum war die Agglutination häufig 1 : 50, über 1 : 100 ging sie nie hinaus.

Von Typhussera wurden die Paratyphus A-Stämme ebenfalls nur wenig beeinflußt. Pferdetyphusserum (Titer 1 : 10000) agglutinierte sie nie über 1 : 200 hinaus.

Typhussera: Im Gegensatz zu der Gleichmäßigkeit, mit der das Paratyphusserum agglutinierend und bakterizid auf alle diejenigen Stämme wirkt, die es überhaupt beeinflußt, wirkt das Typhusserum viel ungleichmäßiger auf die Typhuskulturen ein. Die (meist handelt es sich um frisch aus dem Menschen gezüchtete Kulturen) agglutininresistenten oder schwer agglutinablen Stämme machen bei differentialdiagnostischer Verwertung der Agglutinationsprobe große Schwierigkeiten. Auch durch polyvalente Sera (mit leicht und schwer agglutinablen Stämmen hergestellte) lassen sich diese Schwierigkeiten nicht überwinden. Worauf diese Agglutininresistenz mancher Typhuskulturen beruht, ist bis jetzt noch nicht geklärt. Man beobachtet häufig, daß schwer agglutinable Stämme durch Fortzüchtung auf Nährböden gut agglutinabel werden. Auch mit der Virulenz besteht scheinbar kein Zusammenhang.

Die geringere Einheitlichkeit des Rezeptorenapparates der Typhusbazillen, verglichen mit demjenigen der Paratyphusbazillen, zeigt sich auch bei der Agglutination der Typhusbazillen mit Paratyphusserum. Die einzelnen Stämme verhalten sich außerordentlich verschieden. Während einige Stämme von hochwertigem Paratyphusserum nicht stärker als von normalem Serum agglutiniert werden, werden andere bis 1 : 100, 1:200 oder gar 1 : 500 beeinflußt. Gesetzmäßigkeiten lassen sich aber hier nicht feststellen.

Säureagglutination der Bakterien der Typhus-Coligruppe.

Der Vollständigkeit halber erwähne ich hier die von Michaelis (163) beschriebene, und von Jaffé[1] und Beintker (8) nachgeprüfte Säureagglutination der Typhus-Colibakterien.

Die Methode von Michaelis beruht auf folgender Überlegung: Alle amphoteren Substanzen, welche an sich unlöslich sind, müssen die Eigenschaft der gleichzeitigen Säuren und Basenlöslichkeit besitzen. Das Minimum der Löslichkeit besteht aber nicht genau bei der Neutralreaktion,

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXVI. S. 1.

sondern bei einer, wenn auch sehr schwach sauren Reaktion, welche wir durch die Angabe der Wasserstoff-Ionenkonzentration genau definieren können. Dieses Fällungsoptimum ist für jeden Körper eine genau definierte und konstante Größe, welche zu seiner Charakterisierung ebenso verwendet werden kann wie z. B. sein Schmelzpunkt.

Nun gehören bekanntlich auch alle eiweißartigen Körper zu diesen amphoteren Stoffen, und diejenigen von ihnen, welche in freiem Zustande unlöslich sind, werden daher auch ein Fällungsoptimum bei einer ganz bestimmten H-Ionenkonzentration haben.

Wenn nun in den Bakterien Stoffe vorhanden sind, welche solche Fällungsoptima haben, so würde, falls es gelänge, in den Bakterienleibern einer Bakterienemulsion eine Ausflockung hervorzurufen, sich das bemerkbar machen in einer Agglutination derselben.

Daher untersuchte Michaelis, ob eine wässerige Aufschwemmung von Bakterien bei irgendeiner H-Ionenkonzentration ohne Zuhilfenahme eines spezifischen Agglutinins agglutiniert wird.

Zur Ausführung seiner Versuche stellte Michaelis sechs verschiedene Säuregemische aus Normalnatronlauge und Normalessigsäure, die natürlich genau aufeinander eingestellt sein müssen, dar; und zwar folgendermaßen:

Lösung	N-NaOH ccm	N-Essigsäure ccm	Destilliertes Wasser ccm	H-Ionen-konzentration abgerundet
1	5	7·5	87·5	$1 \cdot 10^{-5}$
2	5	10	85·0	$2 \cdot 10^{-5}$
3	5	15	80	$4 \cdot 10^{-5}$
4	5	25	70	$8 \cdot 10^{-5}$
5	5	45	50	$16 \cdot 10^{-5}$
6	5	85	10	$32 \cdot 10^{-5}$

Er hatte also auf diese Weise 6 Lösungen von verschiedenen Wasserstoff-Ionenkonzentrationen. Diese Lösungen sind lange haltbar, besonders wenn sie mit einem größeren Kristall von Thymol versetzt werden.

Zur Anstellung der Reaktion gebraucht man ferner eine Emulsion der betreffenden Bakterienkultur, die in destilliertem Wasser (nicht Kochsalzlösung) hergestellt sein muß. Zur Anfertigung dieser Aufschwemmung nimmt man am besten 24stündige Kulturen. Die Emulsionen werden vorteilhaft etwas dichter als für die Widalsche Reaktion bereitet.

Der Versuch wird in der Weise vorgenommen, daß man in 6 Röhrchen je 1 ccm der betreffenden Lösung bringt, und zwar in Röhrchen 1 von Lösung 1, in Röhrchen 2 von Lösung 2 usw., und dazu jeweils 3 ccm der



Bakterienaufschwemmung hinzufügt. Dann stellt man die Röhrchen in den Brutschrank und beobachtet, wann die erste Agglutination sichtbar wird. Sobald diese eingetreten ist, nimmt man die Röhrchen heraus, da dann die Reaktion schnell bei Zimmertemperatur fortschreitet. Länger als 1 Stunde sollte man die Versuchsreihe nicht im Brutofen stehen lassen.

Die Resultate der Versuche stimmen bei den drei Autoren überein.

1. Die Typhusbazillen werden bei einer ganz bestimmten Wasserstoffionenkonzentration $(H) = 4 \cdot 10^{-5}$ aus einer Aufschwemmung ausgeflockt. Meist tritt stärkere Ausflockung nur in Röhrchen 2 und 3 ein.

2. Die Stärke der Ausflockung geht parallel der Agglutination durch spezifisches Serum, jedoch ist das Ergebnis dieser auch dann noch deutlich, wenn das Ergebnis jener schon negativ ist.

3. Namentlich in frischen Fällen läßt uns die Ausflockung durch Säuren im Stich.

4. Bei stärkeren Verdünnungen der Säurelösungen wird das Optimum der Ausflockung verschoben und zwar zugunsten einer (rechnerisch) höheren Wasserstoffionenkonzentration.

5. Für die Stämme des Paratyphus B liegt das Optimum der Ausflockung bei einer Wasserstoffionenkonzentration $(H) = 16—32 \cdot 10^{-5}$.

6. Der Paratyphus A steht auch hier in der Mitte zwischen Typhus und Paratyphus B-Wasserstoffionenkonzentration $(H) = 8—16 \cdot 10^{-5}$, doch ist eine genaue Trennung beider Paratyphen durch die Reaktion nicht zu erzielen.

Die Methode hat sich praktisch nicht eingebürgert. Ihr Hauptvorteil scheint nach Jaffé in der Einfachheit zu liegen, die darin besteht, daß man mit einem Versuch feststellen kann, ob überhaupt eine Agglutination vorliegt, und ob diese für Typhus oder Paratyphus spricht. Ein großer Vorteil ist wohl auch die Schnelligkeit, mit der die Diagnose zu stellen ist, da man nicht unbedingt mit Reinkulturen arbeiten muß. Der Nachteil und damit die praktische Unbrauchbarkeit liegt in der Unsicherheit der Methode.

Präzipitation.

Die bakterielle Präzipitation wurde von Kraus entdeckt. Die Ergebnisse der bisherigen experimentellen Forschung liefern strikte Beweise dafür, daß die Präzipitation und die Agglutination zwei wesentlich voneinander verschiedene Immunitätsreaktionen sind. Wenn man auch nicht den Standpunkt von Zupnick teilt, daß der bakteriellen Präzipitation keine Artspezifität zukomme, sondern daß in ihr nur eine spezifische Gattungs- (bzw. Familien-) Reaktion vorliege, und wenn man an der ursprünglichen allgemeinen Annahme festhält, daß der Präzipitation eine strenge Artspezifität



zukommt, so zeigen die Versuche von E. Kirch (76) und M. Isabolinski und B. Patzewitsch (63) doch, daß praktisch eine Trennung der Paratyphus A- und B-Bazillen durch die Präzipitation schwierig ist.

Komplementbindung.

Nach Springer (140) ist das Komplementbindungsverfahren zur Unterscheidung der verschiedenen Bakterienarten geeigneter, als die Agglutinationsmethode, die allerdings den Vorzug leichterer Ausführbarkeit für sich hat. Während wir bei dem Agglutinationsverfahren fast bei sämtlichen unserer Immunsera zum Teil sehr hohe Mitagglutination beobachteten, fanden wir höchstens unvollständige Hämolyse bei Zusatz heterologer Sera. Diese unvollständige Hämolyse zeigte der Versuch da, wo wir bei der Agglutination hohe Gruppenagglutination fanden.

Im Paratyphus A-Fall von Aoki war nach 2 Stunden im Brutschrank und über 10 Stunden im Eisschrank die Hämolyse in dem 0·01 ccm Patientenserum enthaltenden Röhrchen komplett gehemmt, während normales Serum erst bei 0·4 das Komplement zu binden vermochte.

Die Versuche von Schroeter und Gutjahr hatten folgendes Ergebnis:

Paratyphus A-Immunserum zeigte eine ausgesprochene Hemmung mit seinem eigenen Extrakt bis zu einer Verdünnung von 0·001, die von keinem der anderen benutzten Stämme erreicht wurde. Mit Typhusbazillenextrakt gab es vollkommene Hemmung in Verdünnung 0·05, ebenso mit Paratyphus B- und Krusebazillenextrakt, mit Enteritis-Gaertner Bazillenextrakt bis zu einer Verdünnung von 0·025, ebenso mit Flexner- und Y-Bazillenextrakt, bis zu einer Verdünnung von 0·01 mit Colibazillenextrakt.

Typhusimmunserum zeigte mit Parat A-Bazillenextrakt nur bis zu einer Verdünnung 0·1 schwache Hemmung, Parat. B-Immunserum mit Parat. A-Bazillenextrakt bis zu einer Verdünnung von 0·025 totale Hemmung, Coliimmunserum mit Paratyphus A-Bazillenextrakt bis zu einer Verdünnung von 0·1 totale Hemmung; Kruseimmunserum, Flexnerimmunserum mit Paratyphus A-Bazillenextrakt keine Hemmung, Y-Immunserum bis zu einer Verdünnung von 0·01 mit Paratyphus A-Bazillenextrakt totale Hemmung.

Ähnlich gute Resultate hatte Kirch. Wir haben demnach im Komplementbindungsverfahren ein gutes Differenzierungsmittel.

Bakteriolysine.

Der von Pfeiffer entdeckten Bakterizidie kommt nach Zupnick nur Gattungsspezifität zu. Dem widersprechen Versuche von Aoki, der



eine bakterizide Wirkung des Par. A-Serums noch in einer Verdünnung 1 : 5000 feststellen konnte, ferner Versuche Kaysers. Dieser schreibt (71):

Es wurden Verdünnungen des inaktiven Patientenserums eines Par. A-Kranken von 1 : 100 bis 1 : 200000 benutzt. Bakterizidie war nur für Parat. A vorhanden bis zu einer Verdünnung von 1 : 7000. Parat. B- und Typhusbazillen blieben in sämtlichen Röhrchen unbeeinflußt.

Pfeiffers Versuch ergab, daß die normalen Tiere ohne Serumeinverleibung die Bazillen nicht beeinflußt hatten. Für B. parat. A war noch 0·01 Immunserum beträchtlich bakterizid, für B. typhi 0·1 (!), für B. parat. B auch 0·1 nicht im geringsten; also eine starke Bakterizidie für Parat. A-Bazillen und eine schwächere, aber doch nachweisbare für B. typhi. Wegen dieses überraschenden Resultates wurden die Versuche nochmals wiederholt. Es zeigte sich, daß eine exquisite Bakterizidie nur bei den Tieren konstatiert wurde, welche B. par. A bekommen hatten, während die Typhusbazillen und B. parat. B sich wie beim Kontrollnormaltier verhielten.

Diagnose.

„Im Laufe der Jahre ist die Zahl der Bakterien, welche angeblich typhusähnliche Erkankungen hervorrufen sollen, außerordentlich vermehrt worden. Durch diese zahlreichen Funde ist eine gewisse Unsicherheit, um nicht zu sagen, Verwirrung in die ganze Frage des Typhus und der typhusähnlichen Erkrankungen getragen worden. Diejenigen, welche an einer Spezifität der Bakterien und der zugehörigen Erkrankungen festhalten, müssen logischerweise zur Aufstellung verschiedener Krankheiten kommen. Es sprechen aber für die Berechtigung einer derartigen Trennung in zahlreiche Krankheiten, die mit verschiedenen Namen belegt werden, gar nicht die bisher mit anderen spezifischen Infektionskrankheiten gemachten Erfahrungen. Jürgens empfiehlt daher, den Typhus und Paratyphus zusammenzufassen, weil sich beide Krankheitsformen klinisch häufig nicht trennen lassen. Das wäre aber verkehrt, denn da der Typhusbacillus und Paratyphusbacillus scharf voneinander zu trennende Bakterien sind, so würde das Gebäude der ätiologischen Spezifität, das mit so viel Mühe und zum großen Vorteil unserer ganzen ätiologischen Auffassung und Forschung errichtet ist, doch ohne Grund durch die klinische Identifizierung ätiologisch differenter Krankheiten erschüttert werden. Man wirft auch sonst in der Medizin Krankheiten nicht zusammen, die durch einander ähnliche oder im System sehr nahestehende Bakterien hervorgerufen werden, z. B. Tuberkulose und Lepra, die sich mindestens ebenso nahe stehen wie Typhus und Paratyphusbazillen."

Diese Auffassung Kolles ist wohl die allgemeine der Wissenschaft.

Der Paratyphus A ist eine Krankheit sui generis, die zwar klinisch meist nicht von anderen typhösen Erkrankungen zu trennen ist, aber serodiagnostisch und bakteriologisch scharf von ihnen abgegrenzt werden kann.

Die Serodiagnostik der Krankheit versagt leider häufig oder gibt nicht eindeutige Resultate. Besonders nach den im Kriege durchgeführten Schutzimpfungen wird ihre Beurteilung Schwierigkeiten machen.

Die Züchtung der Erreger ist nicht zu entbehren. Durch sein Verhalten in Neutralrot und Traubenzuckerbouillon ist der Paratyphus A-Bacillus scharf vom Typhusbacillus, durch sein Verhalten in Lackmusmolke, Milch und auf Kartoffelboden ist er vom Parat. B-Bacillus, durch Lackmusmolke, Milchzuckernährboden, Lackmusmolke ist er von Colibazillen zu trennen. Den Schlußstein bakteriologischer Differenzierung bildet sein Verhalten gegen ein spezifisches, künstliches Immunserum, das ihn bis zur Titergrenze agglutinieren muß.

Zu züchten ist er aus Fäzes, Urin und Blut. Die Züchtung aus dem Blut wird oft im Stiche lassen, da nach den Erfahrungen Kaysers die Parat A-Bazillen recht schnell aus dem kreisenden Blut zu verschwinden pflegen (im Laufe der ersten Fieberwoche).

Gegen Agglutination und Kulturversuche treten alle übrigen, vielleicht mit Ausnahme des Komplementbindungsverfahrens, differentialdiagnostischen Merkmale in den Hintergrund. Die anaphylaktische Reaktion zur Untersuchung der Typhus-, Paratyphus A und B- und ähnlicher Bakterien und der dadurch hervorgerufenen Infektionen angewendet, ist nach Livierato (89) nicht imstande, diese verschiedenen Keime voneinander zu differenzieren.

Schutzimpfung.

Am Schlusse meiner Ausführung muß ich noch auf die Erfahrungen eingehen, die mit der Schutzimpfung bei Paratyphus A-Erkrankung gemacht wurden.

Die Resultate werden sehr verschieden angegeben. Im Tierversuch prüften Kempff (75) und Cummins und Cumming (31) die Antikörper erzeugende Wirkung der Paratyphus A-Bazillen.

Kempff injizierte Meerschweinchen und Mäusen nicht tödliche Mengen lebender Bakterien und konnte nach einigen Tagen dieselben verdoppeln, bald verdreifachen und so Immunität erzeugen.

Cummins und Cumming (31). Von dem Standpunkt ausgehend, daß die Frage der Prophylaxe gegen die Paratyphusinfektion doch komplizierter ist, als sie auf den ersten Blick zu sein scheint, und daß man zunächst eine experimentelle Grundlage braucht, bevor die Verwendung der Parat. A-Vakzine für den Gebrauch in den Tropen empfohlen werden kann, haben die



Verfasser Untersuchungen mit bivalenter, d. h. aus B. typhi und B. parat. A bestehender Vakzine an Kaninchen ausgeführt. Dabei ergab sich, daß bei gleichmäßiger Dosierung Parat. A ein weit weniger wirksames Antigen darstellt, als B. typhi, soweit sich dies aus der Agglutininbildung schließen läßt. In weiteren Versuchsreihen, bei denen einmal die Tiere mit einer Emulsion von B. typh. und B. parat. A zusammen, andere Kaninchen mit der gleichen Dosis von B. typh. bzw. B. paratyphus A allein geimpft wurden, zeigte sich überraschenderweise, daß der Agglutinationstiter für Typhus bei der kombinierten Impfung höher war als bei der Verwendung von Typhusvakzine allein, während hinsichtlich der Agglutininbildung für B. parat. A die Verhältnisse umgekehrt lagen.

Auch die Opsoninbildung bei getrennter Immunisierung mittels B. typh. bzw. parat. A war bei Typhus wesentlich stärker, als bei Parat. A. Verfasser vermuten, daß der Gehalt an bakteriotropen Substanzen bei Infektion mit B. parat. A., wie er bei der Immunisierung von Tieren sich nachweisen ließ, auch beim Menschen eine gewisse Rolle spielt und die hohe Zahl der Bazillenträger bei Parat. A (14 Proz. der ehemaligen Kranken) gegenüber der geringen bei Typhus (2 Proz. der Fälle) vielleicht erklärt.

Über die Erfolge der Paratyphus A-Impfung bei Menschen gibt Firth (39) ein ungünstiges Urteil: Die Schutzimpfung gegen Parat. A bei den europäischen Truppen versagte vollständig, während die alljährlich in steigendem Maße vorgenommene Schutzimpfung gegen die fieberhafte Enteritis von entscheidendem Einfluß auf die Eindämmung der Infektion und auf die Sterblichkeitsziffer war.

Rouslacroix (120), welcher ein gemischtes Vakzin (Typhus + Paratyphus A + Par. B) verwandte, urteilt günstiger:

Das sogenannte „immunigène“ besteht aus Bouillonkulturen von Typhus- + Paratyphus A- und B-Bazillen, die bei 58° C abgetötet sind. Verfasser hat diesen Impfstoff bei 47 Typhuskranken in verschiedenen Dosen angewendet und z. T. gute Erfolge erzielt. Immerhin sind 5 der Geimpften (10·6 Proz.) gestorben.

Reiche Erfahrung in der Schutzimpfung und günstige Resultate hat Castellani. Ausführliche Beschreibung: 26 und 27. Er gebraucht folgende gemischte Vakzine:

1. Typhus + Paratyphus A + Paratyphus B.
2. ,, + Maltafieber.
3. ,, + ,, + Paratyphus B + Paratyphus A.
4. ,, + Parat. A + Parat. B + B. asiaticus + B. columbensis.
5. ,, + ,, + ,, + B. asiaticus. + B. columbensis + Maltafieber.



6. Typhus + Paratyphus A + Paratyphus B + B. dys. Shiga-Kruse + B. dys. Flexner + B. dys Y.
7. Cholera + Plague
8. Cholera + Plague + Typhus + Paratyphus A + Paratyphus B.

Endlich seien noch, um ein umfassendes Bild der Erfolge der Schutzimpfungen in größerem Maßstabe zu geben, die Ergebnisse von Kabeshima (66) ausführlich zitiert, die er bei der Bekämpfung typhöser Erkrankungen in der Kais. japanischen Marine hatte:

Bei der Epidemie (der japanischen Marine) hat man oft eine Anzahl von Bazillenträgern nachgewiesen. Das machte es notwendig, eine Schutzimpfung für die ganze Besatzung durchzuführen. Die Schutzimpfung wurde nach dem Verfahren von Pfeiffer-Kolle (Impfstoff: frische Agarkulturen, die durch Erhitzung auf 60 °C sterilisiert waren) ausgeführt. Die Zahl der Geimpften vom Jahre 1908 bis 1911 belief sich auf 28343 gegen Typhus, 18834 gegen Parat. A und 11884 gegen Par. B. Daß die Erkrankungen an Typhus und Par. A seit dem Jahre 1908 bedeutend zurückgegangen sind, darf man wohl mit der Einführung der Schutzimpfung in Zusammenhang bringen. Noch auffälliger ist das Verhalten in bezug auf die Mortalität, nämlich Mortalität pro Mille:

Typhus	Geimpfte	2·4	Par. A	Geimpfte	3·8	Par. B	Geimpfte	0
	Nichtgeimpfte	18·6		Nichtgeimpfte	8·7		Nichtgeimpfte	14·0

Zuverlässiger ist noch folgende Statistik bei Erkrankten, welche in 5 Marinehospitäler aufgenommen und da behandelt wurden in den Jahren 1909 bis 1911:

		Typhus	Paratyphus A	Paratyphus B
Kranke		367	289	447
Geimpfte	erkrankt	68	71	0
	gestorben	5	2	
Nichtgeimpfte	erkrankt	299	218	447
	gestorben	40	5	0

Bei Par. A findet man hier keinen Unterschied zwischen Geimpften und Nichtgeimpften (Mortalität).

Zahlen der Todesfälle unter Typhuskranken, welche geimpft waren:

Zeitdauer von der Impfung bis zur Erkrankung	Gestorben	Menge der geimpften Bazillen	Reaktion der Impfung
5 Monate	3	0·9 mg	schwach
17 „	1	0·7 „	„
$3^1/_2$ Jahr	1	0·3 „	„
Summe	5		



Todesfälle unter Paratyphus A-Kranken, welche geimpft waren:

Zeitdauer von der Impfung bis zur Erkrankung	Gestorben	Menge der geimpften Bazillen	Reaktion der Impfung
2 Monate	1	0·7 mg	schwach
10 „	1	0·7 „	„
Summe	2		

Da auf einem und demselben Schiff oft Typhus und Paratyphus zu gleicher Zeit vorkamen, suchte Verfasser einen praktischen Weg, um gegen alle 3 Krankheiten zu impfen. Da es sich bei der Schutzimpfung um eine aktive Immunisierung handelt, so sind mehr oder weniger starke Reaktionen bei der Impfung nicht zu vermeiden. Nach Kolle-Hetsch, Kutscher u. a. ist man zu dem Schluß gekommen, je kräftiger die Reaktion ist, desto sicherer ist der Schutzwert im allgemeinen. Bei Durchführung der Schutzimpfung ist es daher bis zu einem gewissen Grade unvermeidlich, daß Schiffsmanöver, Ausbildung und Übungen der Matrosen dadurch beeinträchtigt werden. Es wurden daher Versuche angestellt, diese Störung dadurch zu erleichtern, daß die Schutzimpfung mit den gemischten Vakzinen von Typhus, Parat. A und B einmal ausgeführt wurden. Dabei bot sich gleichzeitig die Gelegenheit, die Stärke der Reaktion zu prüfen, und ob dadurch die Entstehung der Schutzkörper beeinträchtigt wurde.

Tierversuch: Zunächst stelle ich Vakzine durch Mischung einer gleichen Menge einer 24stündigen Typhus- und Parat. A- und Par. B-Agarkultur her. Diese Vakzine enthielt Bazillenkörper in verschiedenen Mengen und zwar 2; 7; 0·4; 0·2; 0·1; 0·02 mg in 1 ccm Vakzine. Es wurden 2 Serien von Meerschweinchen bei diesem Versuch benutzt; die erste wurde nur 1mal, die andere aber 2mal mit den genannten Vakzinen inokuliert. Als Kontrolltiere wurden ebenfalls 2 Serien benutzt. Am 10. Tage nach der letzten Impfung wurden sämtliche Tiere mit einer 5fach letalen Dosis der Kultur intraperitoneal injiziert, um die Schutzkraft des Vakzins zu prüfen.

Diese Versuche ergaben nach dem Protokoll, daß kein Unterschied zwischen der Schutzkraft der einfachen und der gemischten Vakzine zu beobachten ist.

Versuche am menschlichen Körper: Weil bei der Impfung mit der gemischten Vakzine eine starke Reaktion befürchtet wurde, wurde die Vakzine in zwei Konzentrationen hergestellt, und zwar derart, daß das eine in 1 ccm 2mg und das andere 3mg Bazillen enthielt. 24stündige Typhus- und Parat. A- und B-Agarkulturen wurden in steriler physiologischer NaCl-Lösung gemischt und durch sterile Gaze filtriert. Diese Aufschwemmung wurde durch

$^1/_2$stündiges Schütteln in einem Doppelbad bei 60° C sterilisiert und dann wurde 0·5 Proz. Phenol zugesetzt. Nachdem die Sterilität genau festgestellt war, wurde der Impfstoff in kleiner Menge abgefüllt. — In der Erwartung, daß die Impfung mit dieser Vakzine eine heftige Reaktion hervorrufen würde, injizierte man 3 mal 1 ccm, statt 1 mal 3 ccm. Die Reaktion war aber nicht besonders heftig. Die Dosis betrug anfangs bei der 1. Impfung 1 ccm und bei der zweiten 2 ccm. Um aber die Injektion in einer derartig großen Menge zu vermeiden, wurde die Konzentration der Bazillenaufschwemmung verdoppelt. Die Reaktion bei dem dicken Impfstoff war nicht sehr viel stärker als beim dünneren. Daraus ist ersichtlich, daß die Reaktion nicht parallel mit der Bakterienmenge stattfindet.

Die Reaktion bei der Impfung mit der gemischten Vakzine war wie folgt: Bei der Mehrzahl der Fälle traten durchschnittlich schon 2 bis 4 Stunden nach der Injektion etwa handtellergroße, intensive, meist scharf begrenzte Rötungen und Schwellungen um die Impfstelle herum auf. Bisweilen war damit auch eine schmerzhafte Anschwellung der regionären Lymphdrüsen verbunden. Die Reaktionen verschwanden nach ungefähr 48 Stunden fast vollständig.

Als Reaktion auf die Impfung seien erwähnt: Frostgefühl, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Schwindel, Gelenkschmerzen, Appetitmangel, Erbrechen, Durchfälle, Lymphangitis, Anschwellung der regionären Lymphdrüsen.

Tabelle über das höchste Impffieber.

	Impfung		36·1–37°	37·1–37·5°	37·6–38°	38·1–39°	39·1–40°
			in Prozenten				
Gemischtes Vakzin	2 mg in 1 ccm	1. Impf.	41·94	35·48	14·52	8·06	0
		2. „	33·96	33·63	18·87	3·77	0
	3 mg in 1 ccm	1. „	0·90	43	29·50	15·9	2·27
		2. „	3·03	24·24	21·21	24·24	0
	6 mg in 1 ccm	1. „	0	30·00	40	25	5
		2. „	20·00	40·00	15	25	0
Typhusvakzin	1 mg in 1 ccm	1. „	2·33	34·81	39·5	20·48	2·88
		2. „	5·59	38·47	40·31	14·04	1·59
Paratyphus A-Vakzin	1 mg in 1 ccm	1. „	8·40	35·19	37·2	16·5	2·69
		2. „	14·18	35·47	31·42	15·2	3·72
Paratyphus B-Vakzin	1 mg in 1 ccm	1. „	25	26·01	21·56	25·44	1·99
		2. „	13·63	31·55	31·08	22·23	1·51

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß die Reaktionen der Impfungen mit gemischten Vakzinen nicht viel heftiger waren als diejenigen der Impfung mit der einfachen Vakzine.



Der Agglutinationstiter des Serums nach der Impfung schwankt zwischen „schwach" und „ziemlich hoch", aber es sei darauf hingewiesen, daß der Agglutinationstiter nicht immer der Schutzkraft parallel läuft. Pfeiffer und Marx haben sich dahin geäußert, daß die Blutsera der mit karbolisiertem Impfstoff Geimpften mit Bazillen fast gar nicht agglutinierten, außer in einem einzelnen Falle, bei dem der Agglutinationstiter 1 : 10, die Schutzkraft aber 1 : 100 bis 1 : 200 betrug. Nach meinen eigenen Erfahrungen war der Agglutinationstiter gegen Typhus und Parat. B häufig sehr hoch, gegen Parat. A jedoch sehr schwach.

Ich habe den Schutzwert bei Tieren festzustellen versucht. Als Versuchstiere wurden Mäuse gebraucht. Einer bestimmten Menge von Blutseris, welche am 10. Tage nach der letzten Impfung unternommen worden waren, wurde eine 3fach letale Dosis von Kulturen zugesetzt und diese den Tieren intraperitoneal injiziert. Zur Kontrolle wurde ein vor der Impfung entnommenes Serum benutzt. Aus den Versuchen geht hervor, daß die Agglutination mit der Schutzkraft des Serums bei Geimpften nicht parallel geht. Die Agglutination kam beim Typhus am stärksten zum Vorschein, während die Schutzwirkung beim Parat. A und B viel größer als beim Typhus war.

Zusammengefaßt: „1. Die Impfung mit der gemischten Vakzine von Typhus, Parat. A und B ruft lokale und allgemeine Reaktionen hervor, welche aber nicht viel heftiger sind als bei der Impfung mit einfacher Vakzine (Bazillenmenge $^1/_3$ von gemischter Vakzine.)

2. Bei Menschen sowohl als auch bei Tieren, die mit der gemischten Vakzine inokuliert worden waren, konnte festgestellt werden, daß die Impfung mit der gemischten Vakzine nicht nur eine Schutzkraft gegen Typhus, sondern auch gleichzeitig eine solche gegen Parat. A und B zu verleihen vermag."

Inhalt.



Literaturverzeichnis.

1. Achard et Bensaude, Infections paratyphoidiques. *Bullet. et Mémoir. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris.* Nov. 1896. T. XIII. p. 820.

2. F. Aenstoots, Wachstumshemmungen von Ruhrbazillen auf Malachitgrünagar (z. Vergleich Typhus-, Par. A- und B.-Bazillen). *Centralblatt für Bakteriologie* Orig. Bd. LXV. S. 583.

3. L. d'Amato, Untersuchungen nach der Methode der Absorption der Agglutinine, über die Serodiagnose der typhösen, einfachen und Mischinfektion. *Ebenda.* Orig. Bd. LIII. S. 337.

4. N. Antonoff, Über kreatininbildende Bakterien. *Ebenda.* Bd. XLIII. S. 209.

5. K. Aoki, Paratyphus A-Bazillen als Ursache eines Bauchdeckenabszesses. *Ebenda.* Bd. LVI. S. 110.

6. G. Baermann u. Eckersdorf, Über Paratyphus A. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1909. S. 1802.

7. E. Baumann, Beitrag zur Kenntnis der typhusähnlichen Bakterien. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt.* Bd. XXIX. S. 372.

8. Beintker, Über die Säureagglutination der Typhusbazillen. *Klinisches Jahrbuch.* Bd. XXVI. S. 383.

9. Blumenthal, Über das Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbazillen bei Erkrankungen der Gallenwege. *Münchener med. Wochenschrift.* 1904. S. 1641.

10. F. Bock, Untersuchungen über Bakterien aus der Paratyphusgruppe. *Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamt.* Bd. XXIV. S. 238.

1. A. Böhme, Weiterer Beitrag zur Charakterisierung der Hogcholera-(Paratyphus-) Gruppe. *Diese Zeitschrift.* Bd. LII. S. 97.

12. S. Bondi, Über das Vorkommen von B. Parat. A bei einem Fall von chronischer Enteritis. *Wien. klin. Wochenschrift.* 1909. S. 525. (*Centralbl. f. Bakteriologie* Ref. Bd. XLIV. S. 282.)

13. H. Bonhoff, Über die Identität des Löfflerschen Mäusetyphusbacillus mit dem Paratyphusbacillus Typ B. *Archiv für Hygiene.* 1904. Bd. L. S. 222.

14. Derselbe, Über Paratyphusbazillenfunde in der Leiche. Virchows *Archiv.* Bd. CCXVI. Heft 3.

15. Brault et Farvy, Infection mortelle causeé par un bacille intermédiaire au paratyphique A et au bacille d'Eberth. *Arch. de Méd. expérim. et d'Anat. pathol.* 20. Anneé. No. 6.

16. A. Brion, Der Paratyphus. *Deutsche Klinik von* Leyden-Klemperer. Bd. II. Infektionskrankh.

17. A. Brion und H. Kayser, Über eine Erkrankung mit dem Befund eines typhusähnlichen Bakteriums im Blute. (Paratyphus.) *Münch. med. Wochenschrift.* 1902. S. 611.

18. Dieselben, Neuere klinisch-bakteriologische Erfahrungen beim Typhus und Paratyphus. *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* 1906. Bd. LXXXV. S. 525.

19. H. Bruns und H. Kayser, Über die Verwertbarkeit des Agglutinationsphänomens zur klinischen Diagnose und zur Identifizierung von Bakterien der Typhus-Coligruppe (Paratyphus usw.). *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXXIII. S. 401.

20. W. Buchholz, Zur kulturellen Unterscheidung der Typhus-, Paratyphus-Colibakterien untereinander. *Ebenda.* Bd. LVI. S. 220.

21. S. Cannata und M. Nitra, Einfluß einiger Milchfermente auf Vitalität und Virulenz verschiedener pathogener Mikroorganismen. *Centralbl. f. Bakteriologie.* Orig. Bd. LVIII. S. 160.

22. Carducci, Paratyphöse Infektionen. *München. med. Wochenschr.* 1909. S. 1572.

23. A. Castellani, Observations on typhoid vaccination in man with attenuated live cultures. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LII. S. 92.

24. Derselbe, Observations on some intestinal bacteria found in man. *Ebenda.* Orig. Bd. LXV. S. 583.

25. Derselbe, Paratyphoid fever in the tropics: Cases of mixed infection. *Lancet* 1907. T. I. p. 284. (s. *Ebenda.* Ref. Bd. XL. S. 519.)

26. Derselbe, Note on typhoid-paratyphoid vaccination with mixed vaccines. *Ebenda.* Orig. Bd. LXXII. S. 536.

27. Derselbe, Further Researches on combined Vaccines. *Ebenda.* Orig. Bd. LXXVII. S. 63.

28. P. Clemens, Über den Paratyphus. Sammelreferat. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. S. 280 und 314.

29. Derselbe, Über die praktische Leistungsfähigkeit diagnostischer Flüssigkeiten für typhoide Erkrankungen des Menschen. *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1905. S. 1269.

30. H. Conradi und W. v. Drigalski, Über eine unter dem Bilde des Typhus verlaufende, durch einen besonderen Erreger bedingte Epidemie. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXXII. S. 141.

31. S. L. Cummins and C. C. Cumming, Preliminary note on immunisation against B. paratyphosus A. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIX. S. 297.

32. L. Davis, A Study of the „Tellurite Reaction" with the Colon-Typhoid Group and other Organisms. *Ebenda.* Orig. Bd. LXXV. S. 180.

33. F. Ditthorn, Über das Verhalten der Typhus- und typhusähnlichen Bazillen (Parat. A und B und B. ent. Gaertn.) zu verschiedenen Zuckerarten und diesen nahestehenden mehratomigen Alkoholen. *Ebenda.* Orig. Bd. LXVII. S. 497.

34. Eckert, Paratyphus A-Infektion bei einem Säugling. *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1910. S. 1102.

35. Erich und A. Kindborg, Über eine neue Farbenreaktion zur Erkennung der Typhusbazillen und verwandter Arten im Plattenausstrich. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLVI. S. 554.

36. Exner und Heyrovski, Zur Pathogenese der Cholelithiasis. *Archiv für klin. Chirurg.* 1908. Bd. LXXXVI. S. 609.

37. Farvy, Isolement et étude d'un bacille intermédiaire au bacille d'Eberth et au paratyphique A de Brion et Kayser. *Compt. rend. Soc. de Biol.* T. LXIV. 1908. No. 22. p. 1093. (s. *Centralbl. f. Bakt.* Ref. Bd. LIII. S. 184.)

38. F. M. G. de Feyfer und H. Kayser, Eine Endemie von Paratyphus. *Münchener med. Wochenschrift.* 1902. S. 1692 u. 1752.

39. R. H. Firth, Recent facts as to inoculation and the prevalence of enteric and paratyphoid fevers in the european army of India. *Ind. med. Gaz.* 1912. Vol. XLVII. p. 341. (s. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LVI. S. 304.)

40. K. Frégonneau, Über die Wirkung von Bakterien auf Azofarbstoffe. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLIX. S. 276.

41. W. Frieber, Ist das Gasverhältnis $H_2 : CO_2$ ein Differentialdiagnostikum auf Typhus,- Coli- und ähnlichen Bakterien? *Ebenda.* Orig. Bd. LXXI. S. 334.

42. E. Fürth, Über den Wert des Leuchschen Malachitgrünagars zum Nachweis von Typhus- und Paratyphusbac. *Ebenda.* Orig. Bd. XLVI. S. 81.

43. Gaffky, Dietrich, Abel, Kraus, Die Ursache der Hackfleischepidemien im Rudolf Virchow-Krankenhaus und die dagegen zu ergreifenden Maßnahmen. *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med.* Bd. XXXIX. 1910. Heft 2. S. 352. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLVII. S. 20.)

44. T. Germán, Über die Kreatininbildung der Bakterien (als differentialdiagnostisches Merkmal mancher Bakterien). *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXIII. S. 545.

45. Gildemeister, Wirkung des Antiformins auf Bakterien. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt.* 1911. Heft 1. S. 162.

46. E. Glaser, Zur Frage der Paratyphusinfektion durch Fleischwaren, zugleich ein Beitrag zur bakteriologischen Fleischuntersuchung. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVII. S. 459.

47. H. W. Grattan and D. Harvey, An inquiry into a small epidemic of paratyphoid fever in a camp in India. *Journ. of R. army med. Corp.* 1911. No. 1. p. 9. (s. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLIX. S. 239.)

48. H. W. Grattan and J. L. Wood, Paratyphoid fever in India. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIX. S. 291.

49. B. G. Gross, Vergleichende Untersuchungen über die Agglutination von Typhus- und Paratyphusbazillen im Verlauf von typhösen Erkrankungen. *Ebenda.* Orig. Bd. XLVII. S. 519.

50. A. Guillemard, Utilisation des solutions salines concentrées à la différenciation des bactériacés. Séparation de B. typhosus de bact. coli. *Compt. rend. Ac. Scienc.* 1908. T. CXLVI. No. 22. p. 1177. (s. *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLIV. S. 297.)

51. Gütig, Leukozyten bei Paratyphus. *Prager med. Wochenschr.* 1903. Nr. 18.

52. W. J. Güttler, Vorteile und Nachteile von Fickers Diagnostikum. *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1904. S. 1312 u. 1355.

53. Gwyn, On the infection with a paracolonbacillus in case with all the clinical facture of typhoid fever. John Hopkins *Bulletin.* 1898. Vol. IX. p. 54.

54. L. Heim, Die Widerstandsfähigkeit verschiedener Bakterienarten gegen Trocknung und Aufbewahrung bakterienhaltigen Materials insbesondere beim Seuchendienst und für gerichtlich-medizinische Zwecke. *Diese Zeitschrift.* Bd. L. S. 123.

55. W. Heimann, Über die durch einen sog. Paratyphus C-Bacillus verursachte Fleischvergiftungsepidemie in Hildesheim im Frühjahr 1911. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXVI. S. 211.

56. M. Herford, Das Wachstum der zwischen B. coli und B. typhi stehenden Spaltpilze auf dem Endoschen Fuchsinagar. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsmat.* Bd. XXIV. S. 62.

57. W. Hirokawa, Über den Keimgehalt der menschlichen Galle und ihre Wirkung auf Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LIII. S. 12.

58. F. Hoffmann, Zur Differenzierung ähnlicher Bakterien durch Züchtung auf farbstoff-, traubenzucker- und sanatogenhaltigen Nährböden. *Inaug.-Diss.* Leipzig. (G. Fock). 1908.

59. W. Hoffmann, Zur Frage des Paratyphus, mit besonderer Berücksichtigung der bei ihm fehlenden Widalschen Reaktion. *Hygien. Rundschau.* 1902. S. 833.

60. A. Horn und E. Huber, Ein Beitrag zur Bakterienflora des Darmes gesunder, erwachsener Rinder, mit besonderer Berücksichtigung der Paratyphus B-Bazillen. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXI. S. 452.

61. E. Hübener, Fleischvergiftungen und Paratyphusinfektionen. Verlag von G. Fischer. Jena 1910.

62. C. J. Hunt, Paratyphoid fevers. *Archiv of intern. Med.* 1913. Vol. XII. p. 64. (*Centralbl. f. Bakt.* Ref. Bd. LX. S. 216.)

63. M. Isabolinski u. B. Patzewitsch, Zur Frage über den diagnostischen Wert der Präzipitationsreaktion bei der Infektion mit der Typhus-Coli-Gruppe und besonders bei Fleischvergiftungen. *Centralbl. f. Bakt.* Orig. Bd. LXX. S. 192.

64. R. Jaffé, Variationen in der Typhus-Coli-Gruppe. *Arch. f. Hyg.* Bd. LXXVI. S. 145.

65. Johnston, Paratyphoid fever; report of four cases, analysis of all reported cases. *The american journal of the med. sciences.* 1902. August.

66. T. Kabeshima, Über Typhus- und Paratyphusschutzimpfung mittels gemischter Typhus- und Paratyphusvakzine und die Ergebnisse der Schutzimpfung in der Kais. japanischen Marine. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXIV. S. 294.

67. B. Kallmeyer, Zur Kasuistik des Paratyphus A. *St. Petersb. med. Wochenschrift.* 1909. No. 25. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLVI. S. 234.

68. H. Kayser, Über den Paratyphus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. S. 311.

69. Derselbe, Über den Typ A des Bac. par.; Typhusserumerfahrungen und zur Mischinfektionsfrage. *Ebenda.* 1904. S. 1803.

70. Derselbe, Die Bakteriologie des Paratyphus. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXV. S. 154.

71. Derselbe, Bakteriologischer Befund bei einem weiteren Fall von Paratyphus des Brion-Kayserschen Typus A. *Ebenda.* Orig. Bd. XL. S. 285.

72. Derselbe, Zur Frühdiagnose und Bakteriologie des Typhus sowie des Paratyphus. *Ebenda.* Orig. Bd. XLII. S. 185.

73. Derselbe, Über Vergleiche der Bildung von Antikörpern bei Menschen und Tieren (insbesondere Gruppenagglutininen). *Archiv für Hygiene.* Bd. LVII. S. 75.

74. A. Keck, Die Bedeutung der Tierindividualität und einiger anderer Faktoren für die spezifischen Qualitäten der Paratyphus B-Antisera. *Ebenda.* Bd. LXXIX. S. 333.

75. Fr. Kempff, Zur Biologie des Parat. A-Bacillus. *Inaug.-Diss.* Straßburg 1903.

76. E. Kirch, Über experimentelle Pseudotuberkulose durch eine Varietät des Bac. parat. B. *Arch. f. Hygiene.* Bd. LXXVIII. S. 327.

77. E. Klencker, Zur Biologie der Typhus-Coli-Gruppe. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXIX. S. 14.

78. W. N. Klimenckі, Bacterium mariense (nov. spec.) ein neuer Alkalibildner. *Ebenda.* Orig. Bd. XLV. S. 481.

79. Klinger, Epidemiologische Beobachtungen bei der Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt.* 1909. Bd. XXX. S. 584.

80. W. Kolle, Über Paratyphus und den Wert der Immunitätsreaktion für die Erkennung des Paratyphusbacillus. *Diese Zeitschrift.* 1906. Bd. LII. S. 287.

81. W. Korte, Ein Beitrag zur Kenntnis des Paratyphus. *Ebenda.* Bd. XLIV. 1903. S. 243.

82. K. Kutscher, Paratyphus- und Nahrungsmittelinfektion. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. S. 1283.



83. Kutscher u. Meinicke, Vergleichende Untersuchungen über Paratyphus-, Enteritis- u. Mäusetyphusbakt. und ihre immunisatorischen Beziehungen. *Diese Zeitschrift.* Bd. LII. S. 301.

84. L. Lagane, Les infections d'origine ostréaire. *Presse méd.* 1912. No. 5. p. 1063. (*Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Bd. LVIII. S. 76.)

85. Derselbe, Paratyphus A-Erkrankung bei einem Säugling von 8 Monaten. *Bull. de. la soc. de péd. de Paris.* 1914. Heft 1. S. 40. (Ref. *Berl. klin. Wochenschr.* 1914. S. 414.)

86. E. Levy u. W. Fornet, Nahrungsmittelvergiftung und Paratyphus. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLI. S. 161.

87. E. Levy u. W. Gaethgens, Über die Beziehungen des Paratyphus zum Typhus. *Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt.* Bd. XXV. S. 250.

88. M. Liachowetzki, Eine neue Methode zum Studieren der lokomotorischen Funktion der Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVII. S. 180.

89. Sp. Livierato, Die Typhus- und typhusähnlichen Bakterien und die von ihnen hervorgerufenen Infektionen, betrachtet vom Standpunkt der passiven Anaphylaxie. *Ebenda.* Orig. Bd. LIII. S. 219.

90. Löffler, Die Bazillen der Typhusgruppe. *Bericht über d. XIV. Int. Kongr. f. Hygiene u. Demographie.* Berlin, Sept. 1907. Bd. II. S. 69.

91. A. May, On the isolation of a Paratyphoid-bacillus from a drinking water supply. *Journ. of the Royal Institute of public Health.* 1909. Vol. XVII. No. 9. p. 551. (*Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Bd. XLV. S. 236.)

92. J Meinertz, Die klinische Diagnose des Typhus und Paratyphus. *9. Beiheft z. Med. Klinik.* 1910.

93. L. Michaelis, Die Säureagglutination der Bakterien, insbesondere der Typhusbazillen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1911. S. 969.

94. Sp. Minelli, Agglutinierbarkeit der Fickerschen Paratyphusdiagnostika. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLI. S. 583.

95. M. Mitra, Sulla resistenza dei bacilli del paratifo A e B del bacterium coli e del bacillo del tifo rispetto a diversi acidi della serie grassa. *Pathologica.* Vol. III. 1911. No. 55. p. 70. (*Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Bd. L. S. 271.)

96. M. Monnier et L. Riberau, Note sur un cas de fièvre paratyphoide terminé par la mort. *C. r. Soc. de Biol. I.* 69. 1910. p. 151. (*Centralbl. f. Bakteriologie.* Ref. Bd. XLVIII. S. 170).

97. R. Morgana, Über Bakterien im Tierdarm. *Brit. med. Journ.* 1905.

98. R. Müller, Paratyphus A in Schleswig-Holstein. *Münchener med. Wochenschrift.* 1910. S. 1860.

99. S. Muru, Azione del succo gastrico sui paratifi A e B. Morgagni *Archiv.* 1912. No. 9. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LVI. S. 305.)

100. Netter et Rhibadeau-Dumas, Affections paratyphoides observées à Paris et dans les localités très diverses. *Soc. de Biol.* 4. Nov. 1905.

101. Netter et Rhibadeau, Infections paratyphoidiques. *Ebenda.* 11. Nov. 1905.

102. C. Nicolle et Cathoire, Existence en Tunisie des infections paratyphiques. Pouvoir agglutinant du sang des malades. *Ebenda.* T. I. p. 60. No. 7. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XXXIX. S. 367.)

103. Dieselben, Etude d'une épidémie de fièvre typhoide africaine. Existence en Tunisie des infections paratyphiques. *Arch. de. l'Inst. Pasteur de Tunis.* 1906. T. III. p. 97. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XL. S. 518.)



104. C. Nishino, Ein Beitrag zur vergleichenden Untersuchung der ParatyphusB- und Mäusetyphusbazillen. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIX. S. 92.

105. Paladino Blandini, Contributo alle conoscence sui paratifi. *Annali d'igiene esperimentale.* 1905. Vol. XV. Fasc. II.

106. E. Pelz, Über Nitritbildung durch Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVII. S. 1.

107. K. Poppe, Über die Frage der Ubiquität der Paratyphusbazillen in Nahrungsmitteln. *Arch. f. Hygiene.* Bd. LXXX. S. 216.

108. F. Porcelli-Titone, Über die Beweglichkeit der den ultravioletten Strahlen ausgesetzten Bakterien. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXVI. S. 54.

109. V. Porcile, Beitrag zur differentialdiagnostischen Unterscheidung der Typhus- und typhusähnlichen Bakterien mit Hilfe der Agglutination. *Diese Zeitschrift.* Bd. L. S. 215.

110. H. Přibram, Über die Eigenschaften des Eberth-Gaffkyschen Bacillus. *Ebenda.* Bd. LIV. S. 17.

111. Proescher and Roddy, A report of 48 new cases of paratyphoid fever. (Typ A). *Journ. of the Americ. med. Ass.* 1909. Vol. LII. No. 6. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLIV. S. 280.)

112. B. Purjesz, Paratyphus A. Kasuistik. *Wiener klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 36.

113. Derselbe, Paratyphus A-Infektion. *Orvosi Hetilap.* No. 34.

114. F. Ravenna, Beitrag zur Diagnose der Paratyphusbazillen vermittelst gefärbter Nährböden. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXVI. S. 546.

115. M. Raynaud et L. Nègre, Bacilles typhiques algériens. Isolement d'un bacille intermédiaire au typhique et au paratyphique. *C. r. Soc. de biol.* 1912. T. LXXII. p. 534. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIII. S. 454.)

116. L. Rimbaud et Rubinsteins, Recherches bactériologiques sur les matières fécales dans la fièvre typhoide. *Arch. de méd. expérim. d'anat. pathol.* 1908. T. XX. p. 773. (*Centralbl. f. Bakt.* Ref. Bd. XLIV. S. 274.)

117. Dieselben, Recherches bactériologiques sur les matières fécales. Etude des bacilles de la famille Coli-Eberth. *Ebenda.* 1909. T. XXI. No. 2. p. 126. (*Centr. f. Bakt.* Ref. Bd. XLIV. S. 274.)

118. F. Rolly, Über Paratyphuserkrankungen. *Med. Klinik.* 1911. S. 284.

119. F. Rolly, Über Paratyphusinfektionen. (Aus der med. Klinik. Leipzig.) *Münchener med. Wochenschrift.* 1911. S. 559.

120. Rouslacroix, Homoeothérapie bactérienne de la fièvre typhoide par un „immunigène" typhoidique. *C. r. Soc. de Biol.* T. LXXVII. p. 181. (*Centralblatt f. Bakt.* Ref. Bd. LXIV. S. 86.)

121. Roussel, Bacilles paratyphiques atypiques isolés par hémoculture. *Ebenda* 1914. T. LXXVI. p. 721. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LXIV. S. 890.)

122. E. Sacquépée, Les infections paratyphoidiques. *Revue de médecine.* Dezember 1907.

123. Derselbe, Les infections paratyphoides dans l'Afrique du nord. *Bull. Soc. de Pathol. exot.* T. VI. 1913. p. 598. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LX. S. 218.)

124. E. Sacquépée et F. Chevrel, Etudes sur les bacilles paratyphiques. *Duclaux Annales de l'Institut Pasteur.* 1906. p. 1.

125. Saltikow, Zur pathologischen Anatomie des Paratyphus. Virchows *Archiv.* Bd. CCXI. 1913. S. 467. (*Centralblatt f. Bakteriologie.* Ref. Bd. LVIII. S. 690.)

126. Chr. Schöne, Über Infektionen mit Paratyphusbazillen des Typ A und Befunde von verwandten Bakterien. *Diese Zeitschrift.* 1910. Bd. LXV. S. 1.

127. A. Schottelius, Bakteriologische Beobachtungen bei einer Paratyphusepidemie. *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. S. 2116.

128. Schottmüller, Über eine das Bild des Typhus bietende Erkrankung, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 511.

129. Derselbe, Weitere Mitteilungen über mehrere das Bild des Typhus bietende Krankheitsfälle, hervorgerufen durch typhusähnliche Bazillen (Paratyphus). *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVI. S. 368.

130. Derselbe, Über typhöse Erkrankungen. *Jahresk. f. ärztl. Fortb.* 1912. Okt. S. 3.

131. Schroeter u. Gutjahr, Vergleichende Studien der Typhus-coli-dysenteriebakterien im Anschluß an eine kleine Ruhrepidemie. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVIII. S. 577.

132. F. Schweinburg, Über den Wert der bakteriologischen Untersuchung kleiner Blutproben für die klinische Diagnose des Typhus und Paratyphus. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1910. Nr. 9.

133. Derselbe, Zur Epidemiologie und Ätiologie der Paratyphusinfektionen. *D. österr. Sanitätswesen.* Jhrg. 24. Nr. 29 u. 30. S. 619 u. 643. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LV. S. 332.)

134. M. Segale, Sulla diagnosi culturale dei paratifi, e sulla reazione del rosso neutro. *Arch. p. l. science med.* T. XXXI. p. 347. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLIII. S. 230.)

135. E. Seifert, Ein Beitrag zur Differenzierung verschiedener zur Coli-Typhusgruppe gehöriger Bazillen durch Züchtung auf verschiedenen Nährböden. *Vet. med. Inaug.-Diss.* Berlin 1912. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LVIII. S. 82.)

136. G. Seiffert, Studien zur Salmonella-Gruppe (Paratyphus B-Gruppe). *Diese Zeitschrift.* Bd. LXIII. S. 273.

137. E. Seitz, Die Lackmusmolke als differentialdiagnostisches Hilfsmittel und ihr Ersatz durch eine künstliche Lösung. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXI. S. 405.

138. O. Semple and E. O. W. Graig, An enquiry on enteric fever in India. *Scientific Mem. by Officers of the medical and sanitary Departments of the Government of India.* No. 32. Calcutta 1908. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. XLIII. S. 207.)

139. Spät, Die Diagnose der typhösen Erkrankungen des Menschen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 3.

140. Springer, Ein Fund von Bac. paratyphi Typus A in der Gallenblase, nebst Einwirkung der Bakterien der Typhus-Coligruppe auf verschiedene Zuckerarten. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LX. S. 2.

141. J. Stamm, Über die Bedeutung des von einigen pathogenen Bakterien der Typhus-Coligruppe unter anaeroben Bedingungen produzierten Gases für die Differentialdiagnose. *Ebenda.* Orig. Bd. XLII. S. 590.

142. F. Steinhaus, Über den Paratyphus. *Zeitschrift f. Medizinalb.* 1905. S. 29.

143. H. Stromberg, Zur Frage über die Umwandlung wichtiger biologischer Eigenschaften bei Bakterien (der Enteritisgruppe). *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVIII. S. 401.



144. V. R. Stühlern, Über Typhusbakteriämie und Agglutinationsvermögen im Verlauf des Typhus abdominalis. *Ebenda.* Orig. Bd. XLIV. S. 178.

145. Sulima, Über den Einfluß der Fiebertemperaturen auf die Mikroben und die Schutzkräfte des Organismus. *Ebenda.* Orig. Bd. XLVIII. S. 318.

146. J. Thies, Agglutination der Paratyphusbazillen bei echtem Typhus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1908. S. 2300.

147. H. Trautmann, Der Bacillus der Düsseldorfer Fleischvergiftung und die verwandten Bakterien der Paratyphusgruppe. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLV. S. 139.

148. P. Uhlenhuth u. E. Hübener, Paratyphus A. Kolle-Wassermann *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.* G. Fischer, Jena. 1913. 2. Aufl. 61/62. Lief. Bd. III. S. 1136.

149. K. Umecka, Lebensdauer der Typhus- u. Paratyphusbazillen in Speisen und Getränken. *Zeitschr. f. Militärärzte.* Tokio. 1912. Nr. 36. (*Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVIII. S. 80.

150. G. Vetrano, Bakteriolytische und antitoxische Wirkung der Galle. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. LII. S. 275.

151. Vourland, Action de quelques bactéries sur les hydrates de carbon et le lait tournesolé. *Ebenda.* Orig. Bd. XLV. p. 97.

152. Wagner, Paratyphusbakterien ohne Gasbildungsvermögen. *Ebenda.* Orig. Bd. LXXI. S. 25.

153. Weber u. Haendel, Paratyphus- und paratyphusähnliche Bakterien mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verbreitung in der Außenwelt und ihrer Beziehungen zu Mensch und Tier. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902. S. 2205.

154. H. Wichern, Quantitative Untersuchungen über die Reduktionswirkung der Typhus-Coli-Gruppe. *Archiv f. Hygiene.* Bd. LXXII. S. 1.

155. J. F. Windsor, The bacteriology of human bile with especial reference to the typhoid carrier problem. *Quarterly Journ. of Med.* 1911. Vol. IV. No. 14. (*Centralbl. für Bakteriologie.* Ref. Bd. L. S. 261.)

156. T. Yamanouchi, Toxicité du filtrat des cultures en bouillon des bacilles typhiques et paratyphiques. *Compt. rend. Soc. de Biol.* T. LXVI. 1909. No. 23 p. 1050. (*Centralblbatt f. Bakteriologie.* Ref. Bd. XLVII. S. 18.)

157. L. Zupnick, Über gattungsspezifische Immunitätsreaktionen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLIX. S. 447.

158. Derselbe, Über die differentialdiagnostische Bedeutung des Agglutinationstiters für Typhus und Paratyphus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1905. S. 1749.

159. Derselbe, Über verschiedene Arten von Paratyphus u. Fleischvergiftungen. *Diese Zeitschrift.* Bd. LII. S. 513.

160. L. Zupnick u. O. Posner, Typhus u. Paratyphus. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1903. Nr. 18.

161. E. Zweifel, Bakteriologische Untersuchungen von rohem Hackfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Bazillen der Paratyphusgruppe. *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LVIII. S. 115.



Nachtrag zu der Mitteilung in Bd. LXXXIII. S. 439:

Über schweragglutinable Typhusstämme.

Von

H. Langer.

Es ist nachzutragen, daß Friedberger und Moreschi[1] wohl zuerst Rassendifferenzen von Typhusstämmen gefunden und genauer untersucht haben. Diese wichtigen Untersuchungen sind wenig beachtet geblieben. Sie finden weder in der Zusammenstellung von Paltauf[2] noch von Fornet[3] und ebensowenig von Gay[4] Erwähnung. Es gewinnen aber diese Feststellungen erhöhte Bedeutung, nachdem sich in der oben genannten Mitteilung zeigen ließ, daß die serologischen Strukturdifferenzen von Typhusbazillen auch in der klinisch-serologischen Beobachtung Ausdruck finden.

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1905. Nr. 45.

[2] Kolle und Wassermann, *Handbuch.* 2. Aufl. Bd. II.

[3] Dieselben, *Ebenda.*

[4] *Ergebnisse der Immunitätsforschung.* Bd. I.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität Straßburg i/Els.]
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Uhlenhuth.)

Über die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Nahrungs- und Genußmitteln.

Von

Stabsarzt **Bindseil**.

Als in einem elsässischen Dorfe in der Familie eines Kramladenbesitzers mehrere Typhusfälle auftraten und die polizeiliche Schließung des Ladens auf eine längere Zeit zur Folge hatten, war bei der Wiedereröffnung des Ladens für die Sanitätsbehörde die Frage von großem Interesse, welche von den mit größter Wahrscheinlichkeit im Beginn der Krankheit infizierten Waren zu vernichten seien, und welche nach sachverständigem Urteil dem Verkauf wieder freigegeben werden konnten in der Annahme, daß die Typhuskeime auf manchen Waren infolge ungünstiger Lebensbedingungen nach mehr oder weniger langer Zeit sicher zugrunde gegangen seien. Die idealste Forderung, den Gesamtwarenbestand des Ladens zu vernichten und den Besitzer aus öffentlichen Mitteln zu entschädigen, ließ sich wegen der Höhe der entstehenden Kosten nicht erfüllen; man mußte sich begnügen, die bereits angebrochenen Waren, und von diesen in erster Linie diejenigen, die roh genossen wurden, anzukaufen und vernichten zu lassen. Die nicht angebrochenen Waren mußten nach vorheriger Desinfektion der Verpackung dem Verkauf freigegeben werden. Irgendwelche nachteilige Folgen durch Entstehen neuer Typhusinfektionen wurden bei diesem Vorgehen nicht beobachtet. Wenn sich nun auch in diesem Falle wegen des verhältnismäßig nicht allzu großen Warenbestandes dieses Vorgehen des Ankaufens sämtlicher angebrochenen Nahrungsmittel durchführen ließ, so war die Frage doch von Interesse, wie die Behörde in einem Fall verfahren sollte, wenn die Masse der vorhandenen angebrochenen Bestände einen Ankauf aus öffentlichen Mitteln nur schwer durchführen ließ.



Konnte man gewisse Waren, selbst wenn sie durch den Anbruch als höchstwahrscheinlich infiziert angesehen werden mußten, nach einer gewissen Zeit ruhig dem Verkauf freigegeben mit der Begründung, daß die hineingelangten Typhuskeime nach dieser Zwischenzeit — wenn natürlich eine Neuinfektion ausgeschlossen war — als sicher nicht mehr lebensfähig anzusehen seien?

In der Literatur finden sich ziemlich zahlreiche Veröffentlichungen über eine ganze Reihe von Versuchen, die sich mit der Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen auf den verschiedensten Nahrungsmitteln beschäftigen; diese nach Möglichkeit zu sammeln und eigene Haltbarkeitsversuche von Typhusbazillen an den verschiedensten Nahrungs- und Genußmitteln des täglichen Lebens unter möglichst gleichen Bedingungen und Anlehnung an die natürlichen Verhältnisse anzustellen, war die Aufgabe, die mir von meinem Chef, Herrn Geheimrat Uhlenhuth, gestellt wurde.

Den Typhusinfektionen durch Nahrungsmittel wird von den meisten Autoren eine nicht geringe Bedeutung zugesprochen. Freilich ist die Zahl der sicher festgestellten Übertragungen durch Nahrungsmittel an sich nicht sehr hoch, aber es ist wohl als sicher anzunehmen, daß eine ganze Reihe nicht aufgeklärter Erkrankungen zu ihnen zu rechnen ist. Gibt doch die Beobachtung zu denken, daß unter den an Typhus erkrankten Frauen gerade bestimmte Berufe, die sich mit der Zubereitung und Verwendung der Nahrungsmittel fast ausschließlich befassen, zu einem hohen Prozentsatz beteiligt sind. So waren nach Frosch (1) von 454 im Jahre 1906 erkrankten Frauen 314 (= 69·2 Prozent) Hausfrauen, 56 (= 12·3 Prozent) Dienstmädchen, also 81·5 Prozent der erkrankten weiblichen Personen waren solche, die im Haushalt beschäftigt sind. Auch die Klingersche (2) Zusammenstellung zeigt ebenfalls bei den weiblichen Berufen ein bedeutendes Überwiegen der Hausfrauen mit 574, der Dienstmädchen mit 101 unter 842 Erkrankungen, und nach Fornet (3) entfielen im Jahre 1908 unter 321 Typhuserkrankungen weiblicher Personen 249 auf Hausfrauen und Dienstmädchen, im Jahre 1909 unter 286 Erkrankungen 227.

Kayser (4) nennt nach seinen Straßburger Beobachtungen den Typhus fast eine Berufskrankheit der Angehörigen von Nahrungs- und Genußmittelgewerben, der Köchinnen und Dienstmädchen, des Küchenpersonals, der Milchverkäufer und der Bäcker. „Bei letzteren stifte erfahrungsgemäß der Genuß von roher Milch das Unheil, fast die gleiche Rolle spiele die unerhitzte Süßmilch in der Küche, bisweilen auch der Rahm, die Sauer- und Buttermilch, auch rohes, ungeschältes Obst, Salat aus frischgedüngten Gärten, sowie jene kalten Speisen, die selbst bei erhaltenem guten Aussehen und Geschmack häufig genug nach bakteriologischem Ausweis sehr rasch verdorben sind."



Bezüglich des Zustandekommens von Nahrungsmittelinfektionen wissen wir, daß als Quelle für die Ansteckung an Typhus in letzter Linie die Typhuskranken und die Bazillenträger anzusehen sind, die beide die Typhusbazillen gewissermaßen in großen Mengen in die Außenwelt aussäen. Gelangen dabei auf irgendeine Weise die Typhuskeime auf Nahrungs- oder Genußmittel, so können diese zu Neuerkrankungen den Anlaß geben. Aber gerade bei Nahrungsmittelinfektionen ist die Gefährlichkeit der Bazillenträger von größerer Bedeutung als die der Kranken.

Abgesehen davon, daß es häufig gelingt, den Typhuskranken in Krankenhäusern unterzubringen, damit also ihn für die Dauer seiner Gefährlichkeit sozusagen unschädlich zu machen, trägt zur Verhütung weiterer Infektionen durch Verschleppung infizierter Nahrungs- oder Genußmittel aus dem Hause des Typhuskranken jene allgemein verbreitete Auffassung einer mehr oder minder großen Furcht vor der ansteckenden Krankheit in nicht unerheblichem Grade bei. Selbst auf dem Lande, wo die Bevölkerung häufig einen stark ausgeprägten Eigenwillen und eine eigene Ansicht hat, pflegt man bei Belehrungen darüber, daß aus dem Hause eines Typhuskranken nichts Eßbares geholt werden darf, auf gutes Verständnis zu stoßen. Gewiß sind die Möglichkeiten, daß ein Typhuskranker weitere Infektionen durch Vermittelung von Nahrungsmitteln setzt, zahlreich genug — es sei nur an verheimlichte, an gar nicht oder erst spät erkannte Typhen, sowie besonders an die manchmal sehr leicht verlaufenden und darum häufig nicht zur Behandlung oder zur Kenntnis gelangenden Typhen der Kinder erinnert —, aber diese Möglichkeiten werden sich beim Einsetzen einer tatkräftigen Bekämpfung auf ein verhältnismäßig geringes Maß verringern lassen. Man wird ferner in der Lage sein, eine Verschleppung von Typhuskeimen in den Krankenabgängen durch Entleeren undesinfizierten Abortgrubeninhalts auf die Felder zu verhindern, ja man wird diese Gefahr einer event. Verschleppung durch Rohgemüse bis zu einem gewissen Wahrscheinlichkeitsgrade unmöglich machen können durch die Maßnahme, die mit gutem Erfolge im Bekämpfungsgebiet im Südwesten des Reiches allgemein befolgt wird — nämlich die Krankenabgänge gesondert aufzufangen und sie an einer entlegenen Stelle des Gartens in einer Grube unter Zusatz von Kalkmilch zu sammeln.

Wesentlich anders verhält es sich bei Bazillenträgern. Daß vorher nicht bekannte Bazillenträger mehrmals durch Infizieren von Nahrungsmitteln Anlaß zum Ausbruch mehr oder weniger großer Typhusepidemien gegeben haben, dürfte allgemein bekannt sein. Aber auch die bekannten Träger, denen die Gefährlichkeit ihres Zustandes wiederholt eingeschärft worden ist, haben häufig genug Gelegenheit, Nahrungsmittel, die zum



Verkauf gelangen oder verschenkt werden, zu infizieren. Ist es doch eine allgemein gemachte Beobachtung, daß nur intelligente Träger von der Gefährlichkeit ihres Zustandes überzeugt werden können, bei weniger intelligenten Bazillenträgern, wie wir sie unter der Landbevölkerung antreffen, stößt eine Belehrung über ihren Zustand häufig auf Verständnislosigkeit, ja direkt Unglauben. Man wird bekannte Bazillenträger von Molkereien und Milchhandlungen, von Nahrungsmittelgeschäften fernhalten.

Aber die Durchführung dieser Anordnung stößt auf erhebliche Schwierigkeiten, wenn es sich darum handelt, Bazillenträger, die z. B. durch verwandtschaftliche Beziehungen zur Familie des Besitzers von Lebensmittelgeschäften gehören, von jeglicher, auch gelegentlicher Beschäftigung im Geschäft fernzuhalten. Daß man sich trotz häufiger Ermahnungen auf eine stetige, gehörige Händedesinfektion nur bei wenigen intelligenten Trägern verlassen kann, ist eine allgemein gemachte Beobachtung. Und man erlebt bei Kontrollbesuchen sehr häufig, daß die Träger in Zeiten flotten Geschäftsganges, sei es direkt im Laden mitbeschäftigt oder mit dem Aus- und Einpacken von Waren der Lebensmittelbranche betraut werden.

Auch bezüglich der Desinfektion des Stuhls oder des infektiösen Urins sind die Verhältnisse bei Bazillenträgern weit schwieriger als bei den nur eine mehr oder weniger lange Zeit infektiösen Abgängen der Kranken. Nur wenige Bazillenträger, die auf dem Lande wohnen, werden in der Lage sein oder werden es, selbst wenn ihre pekuniären Verhältnisse das gestatten, für der Mühe wert halten, ihre Abgänge möglichst in einem eigenen Abort oder Eimer zu sammeln, dessen Inhalt genügend desinfiziert wird. Häufig gelangen die Abgänge ohne weiteres zur Düngung auf die Felder, und es bleibt eine Sache des Zufalls, ob sie in noch lebensfähigem Zustande mit landwirtschaftlichen Erzeugnissen weiter verschleppt werden. Denn die vor der Abortgrubenentleerung notwendige Desinfektion der Grube unterbleibt in vielen Fällen teils aus Gründen der Kostenersparung, teils auch aus Verständnislosigkeit oder Nachlässigkeit, und mit der Entleerung der Grube so lange zu warten, bis ein spontanes Absterben der Typhuskeime erfolgt ist — also mindestens 6 Monate, ist eine Forderung, die sich nicht immer — höchstens bei Vorhandensein von zwei Abortgruben — durchführen läßt.

Überblickt man die vielen Infektionsmöglichkeiten, die Bazillenträger indirekt durch Nahrungsmittel setzen können, so muß man sich wundern, daß nicht mehr Nahrungsmittelinfektionen durch Träger aufgedeckt werden. Verschiedene Gründe können zur Erklärung herangezogen werden. Aus epidemiologischen Beobachtungen muß die Möglichkeit des Schwankens der Virulenz der Bazillenträgerkeime als wahrscheinlich zugegeben werden,



wenn es auch zurzeit noch nicht möglich ist, eine klare Beantwortung dieser Frage zu geben, da wir leider bis jetzt noch kein Verfahren kennen, die Virulenz von Bakterien gegenüber dem Menschen zu prüfen. Aber die auffallende Erscheinung, daß Bazillenträger mit reichlicher Keimausscheidung oft längere Zeit hindurch keine Neuinfektionen durch Kontakt in ihrer Umgebung hervorrufen, trotzdem eine Durchseuchung und daher Immunisierung der Umgebung, soweit festzustellen, nicht stattgefunden hat, lassen die Annahme einer eventuellen Virulenzschwankung glaubhaft erscheinen. Auch die allgemein bekannte Tatsache, daß manche Bazillenträger nicht regelmäßig, sondern schubweise in großen Zwischenräumen Typhusbazillen ausscheiden — also ihre gewissermaßen nur zeitweise Gefährlichkeit — verdient hier Erwähnung.

Es ist ferner ein gewisser Unterschied bezüglich der Gefährlichkeit der durch Bazillenträger infizierten Nahrungsmittel bemerkenswert. Die Nahrungsmittel, in denen eine direkte Vermehrung der Typhusbazillen stattfindet, also in erster Linie die Milch, sind besonders geeignet, bei Infizierung durch Bazillenträger weitere Erkrankungen hervorzurufen. Wir kennen aus zahlreichen Beobachtungen die Gefährlichkeit der Beschäftigung von Bazillenträgern in der Milchwirtschaft.

Auf anderen Eßwaren, namentlich Wurst, kalten Fleischwaren, kann es gelegentlich, namentlich wenn man die Temperatur der warmen Küche berücksichtigt, wohl zu einer, wenn auch nur geringeren Vermehrung der Typhuskeime kommen, die die Möglichkeit für das Zustandekommen von Infektionen außerordentlich erhöht. Dafür spricht, daß gerade bei dem Kostgängerwesen, bei Eßgenossenschaften eine Bazillenträgerin, die die Wirtschaft führt, oft Unheil stiftet.

Bei den meisten übrigen Nahrungs- und Genußmitteln wird es kaum zu einer Vermehrung der, sei es vom Kranken oder von Bazillenträgern stammenden Typhusbazillen kommen. Sie halten sich mehr oder weniger lange Zeit lebensfähig und sterben dann ab, so daß es sich hier also wohl nur um eine mehr oder weniger begrenzte Persistenz handelt.

Bei Laboratoriumsversuchen über die Haltbarkeit von pathogenen Bakterien an Nahrungs- und Genußmitteln ist es eine Hauptbedingung, möglichst die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen, unter denen eine Infektion mit den betreffenden Bakterien stattfindet. Aber so leicht diese Forderung aufzustellen ist, so schwierig ist sie in Wirklichkeit auszuführen. Man hat daher allgemein den Einwand gemacht, daß Laboratoriumsversuche der Art keine große praktische Bedeutung hätten, weil es nicht möglich sei, die natürlichen Verhältnisse in genügendem Grade nachzuahmen. Sicher ist dieser Einwand nicht von der Hand zu weisen bei älteren Arbeiten aus

diesem Gebiet, in denen mit sterilisierten Untersuchungsobjekten gearbeitet oder in denen eine ungeheure Keimzahl von Bakterien zugesetzt worden ist. Aber auch neuere Arbeiten, die diese Fehler vermeiden, weichen in ihren Resultaten oft erheblich voneinander ab. Wissen wir doch, daß eine Menge von einzelnen Versuchsbedingungen — Alter der Testkultur, Menge der übertragenen Keime, Aufschwemmungsmedium, Licht, Feuchtigkeitsgehalt der Luft, Temperatur und endlich Reaktion des Untersuchungsobjektes und Gehalt an Begleitbakterien — zusammen auf die Lebensfähigkeit der Versuchsbakterien mehr oder minder ausschlaggebend einwirken. Die Abweichung der Resultate mancher dieses Gebiet behandelnden Arbeiten voneinander erklärt sich ohne weiteres aus der Tatsache, daß es leider nicht möglich ist, diese Versuchsbedingungen bei verschiedenen Untersuchern einheitlich und vollkommen gleich zu gestalten. Der Anregung des Herrn Geheimrat Uhlenhuth folgend, haben wir daher die Untersuchungen auf eine große Anzahl von Nahrungs- und Genußmitteln ausgedehnt und den Hauptwert darauf gelegt, die einzelnen Versuchsbedingungen bei diesen zahlreichen Untersuchungen so gleichmäßig wie möglich zu gestalten. Die praktische Bedeutung ergibt sich aus der Möglichkeit, die Resultate der Untersuchungen untereinander vergleichen zu können bezüglich der Dauer der Haltbarkeit der Typhusbazillen auf den verschiedenen Untersuchungsobjekten.

Was nun die Versuchsbedingungen im einzelnen anbelangt, so wissen wir aus den Untersuchungen M. Fickers (6), daß das Alter der Typhustestkultur von Einfluß auf die Haltbarkeit ist. Je älter die Kultur, um so schneller stirbt sie ab. Allgemein ist daher bei unseren Versuchen eine jedesmal frisch aus dem Stuhl eines Typhuskranken gezüchtete Typhuskultur nach 24stündiger Bebrütung auf Schrägagar verwendet worden.

Daß das Aufschwemmungsmedium von großer Bedeutung für Haltbarkeitsversuche ist, haben die Untersuchungen M. Fickers (7) bewiesen, der nachweisen konnte, daß z. B. Cholerabakterien in destilliertem Wasser aufgeschwemmt und angetrocknet schon in wenigen Minuten zugrunde gehen, während sie in Bouillonaufschwemmung etwa 700mal so lange in lebensfähigem Zustande blieben. Allgemein ist bei unseren Versuchen als Aufschwemmungsmedium sterile physiologische Kochsalzlösung verwandt worden. Es wurde die Schrägagarkultur mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, durch Zentrifugieren die gröberen Partikelchen entfernt und von dieser Abschwemmung im Mengenverhältnis 1 ccm zu 1000 ccm Untersuchungsflüssigkeit zugesetzt. Handelte es sich um feste Untersuchungsgegenstände, so wurden sie, falls sie nicht von Natur aus einzelnen gleichgroßen Stücken bestanden, in möglichst gleichgroße Würfel geschnitten und deren Oberfläche mit je einer Öse (5 mg Öse) der Agar-



abschwemmung beimpft. Nähere Angaben sind weiter unten bei den verschiedenen Untersuchungsobjekten gemacht.

Was die Wirkung des Lichts angeht, so wissen wir aus vielen Untersuchungen, daß der Einfluß des Lichts mehr oder weniger zerstörend auf die Lebenskraft der Typhusbazillen ist. Gaillard (8), Jannowski (9), Buchner (10), Dieudonné (11), Billings und Peekham (12) fanden, daß direktes Sonnenlicht in kurzer Zeit die Typhusbazillen direkt abtötet, während diffuses Tageslicht erst nach längerer Zeit eine gewisse schädigende Wirkung auf die Typhuskeime ausübt. Allgemein sind unsere Versuche im zerstreuten Tageslicht und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt worden, also unter Verhältnissen, wie sie meistens im praktischen Leben bei der Aufbewahrung von Nahrungsmitteln in Verkaufsläden vorherrschend sind.

Daß die Menge der Versuchskeime eine weit größere ist, als sie unter natürlichen Verhältnissen beim Zustandekommen einer Infektion sein kann, muß ohne weiteres zugegeben werden. Resultiert nun daraus, daß infolge der größeren Anzahl der übertragenen Versuchskeime die Dauer der Haltbarkeit bei unseren Versuchen wohl im allgemeinen eine längere ist, als wie sie unter natürlichen Verhältnissen vorkommt, so ist die hieraus entstehende Fehlerquelle für die Praxis nicht von ausschlaggebender Bedeutung, da es wichtiger ist, das Maximum der Haltbarkeitszeit bei zahlreichen Keimen, wie sie unter natürlichen Verhältnissen zur Infektion führen können, festzustellen, als unter Übertragung von nur ganz geringen Mengen von Keimen zu einem Minimum der Haltbarkeitszeit zu kommen. Wir wissen ferner aus zahlreichen Tierversuchen, daß geringe Mengen Typhusbazillen zu einer schließlich in Genesung ausgehenden Erkrankung führen, sofern die Dosis letalis minima nicht überschritten ist, und können auf Grund dieser Tierversuche wohl mit Recht annehmen, daß auch beim Menschen nur eine gewisse Menge von in den Körper gelangten Typhuskeimen eine Erkrankung an Typhus nach sich zieht. Daß diese Menge je nach der Virulenz der betreffenden Typhusbazillen und je nach der Disposition des befallenen Körpers sehr verschieden sein kann, ist ohne weiteres klar. Sie kann bei hochvirulenten Bazillen und bei einer beim Infizierten vorhandenen Disposition sehr gering sein, andererseits muß aber zugegeben werden, daß unter entgegengesetzten Verhältnissen die Menge der zur typhösen Erkrankung führenden Keime eine derartige sein kann, wie wir sie zur Feststellung der Haltbarkeit auf den Untersuchungsobjekten angewandt haben. Daß auch in der Praxis solche unterinfektiöse Dosen vorkommen, die unter Umständen eine Immunität entstehen lassen, dafür sprechen die Untersuchungen von Hecker und Otto (13), welche gelegentlich einer Typhus-



epidemie im X. Armeekorps durch Agglutinationsprobe und z. T. durch direkte Züchtung von Bazillen bei 124 Personen eine Typhusansteckung nachwiesen. Trotzdem kam es nur bei 27 Leuten zu einer richtigen klinischen Erkrankung. Bei den übrigen 97 Personen handelte es sich also entweder um angeborene Immunität, soweit sie nicht früher bereits Typhus durchgemacht hatten, oder um eine Aufnahme von unterinfektiösen Dosen, da nach aller Erfahrung das Vorkommen einer angeborenen Immunität nicht so häufig sein dürfte.

Es mag hier noch erwähnt werden, daß selbstverständlich sämtliche Nahrungs- und Genußmittel, den hiesigen Ladengeschäften entnommen, unsterilisiert zur Verwendung gelangten, schon aus dem Grunde, weil das Vorhandensein von Saprophyten auf den Versuchsobjekten mehr oder weniger mitbestimmend auf die Persistenz der Typhusbazillen ist. Daß die Aufbewahrung der beimpften Versuchsobjekte nicht in derselben Weise erfolgen konnte, wie sie im praktischen Leben geschieht, liegt in der Gefährlichkeit der Versuche bezüglich der Übertragung begründet. Die Aufbewahrung erfolgte entweder in Reagenzgläsern mit lose aufgesetztem Wattepfropfen oder in großen Glasschalen.

Zum Nachweis der Typhusbazillen wurden sowohl die einfache Methode des Abstrichs mit der Platinnadel und Verarbeiten des Abstrichs auf Endo- und Malachitgrünplatten vorgenommen als auch eine Anreicherung durch 5 Minuten langes Abspülen der Untersuchungsobjekte oder durch Übertragen der Untersuchungsflüssigkeit in große Bouillonröhren von etwa 50 ccm Inhalt und darauf folgende Bebrütung gemacht. Nach 24stündiger Bebrütung der Bouillon wurde diese auf Endo- und Malachitgrünplatten verarbeitet, und diese Methode lieferte häufig noch positive Resultate, wo bei der einfachen Abstrichmethode der Nachweis der Typhusbazillen nicht mehr gelungen war. Die Typhuskultur wurde serologisch durch Agglutination und kulturell mit den gebräuchlichen, in den Untersuchungsanstalten für Typhusbekämpfung vorgeschriebenen Nährböden identifiziert.

I. Milch und Milchprodukte.

Daß die Milch unter den Typhusinfektionen durch Nahrungsmittel eine große Rolle spielt, ist bereits erwähnt. Eine ganze Reihe von Veröffentlichungen betonen die große Gefahr der Typhusausbreitung durch verseuchte Milch. Ich erwähne nur die Arbeiten von Almquist (14), Schmidt (15), Pfuhl (16), Schlegtendal (17), Behla (18), Nesemann (19), Petschull (20), Kayser (21), Kossel (22), Scheller (23), Mandelbaum (24). Nach v. Drigalski (25) sind 240 Erkrankungen = 4·4 Prozent der Gesamt-

infektionen der von den Untersuchungsanstalten der organisierten Typhusbekämpfung beobachteten Typhusfälle während des Zeitraumes vom 1. X. 1905 bis 31. XII. 1909 auf Übertragung durch Milch zurückzuführen. Die Beschäftigung von Bazillenträgern in der Milchwirtschaft hat wiederholt Anlaß zu mehr oder weniger ausgedehnten Typhusepidemien gegeben.

Entsprechend der Bedeutung der Milch als Vermittlerin zahlreicher Typhuserkrankungen sind eine ganze Menge von experimentellen Prüfungen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen in der Milch und deren Produkten angestellt worden.

Abgekochte, sterile Milch ist bekanntlich ein guter Nährboden für Typhusbazillen. Schon 1886 beobachtete Seitz (26), daß sterile Milch noch nach 6 Tagen bei Zimmertemperatur zahlreiche Typhusbazillen lebensfähig enthielt, und Hesse (27) konnte 1889 in steriler Milch künstlich zugesetzte Typhusbazillen noch nach 119 bis 129 Tagen nachweisen. Nach Bolley und Field (28) halten sich Typhusbazillen in steriler Milch 3 bis 4 Monate.

Die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen in roher Milch ist enger begrenzt, da die sich entwickelnde Milchsäure die Bazillen abtötet, sobald der Säuregrad eine bestimmte Höhe erreicht hat. Heim (29) konnte bei äußerst zahlreicher Keimeinsaat von Typhusbazillen in rohe Milch dieselben bis zum 21. bis 35. Tage nachweisen. Nach Lazarus (30) waren in stark saurer Milch die Typhuskeime bereits nach 24 bis 36 Stunden abgestorben. Pfuhl (31) gelang der Nachweis aus roher Milch bis zum 11. bis 13. Tage. Bassenge (32) untersuchte genauer den Säuregehalt der künstlich mit Typhuskeimen infizierten rohen Milch und kam zu dem Ergebnis, daß das Zugrundegehen der Typhusbazillen bedingt ist durch Säurebildung (Milch-, Butter-, Ameisensäure u. a.), sobald diese Säurebildung einen Prozentgehalt von 0·3 bis 0·4 übersteigt und länger als 24 Stunden eingewirkt hat. Bassenge konnte nach 5 Tagen in der rohen Milch bei einem Säuregehalt von 0·27 Prozent noch Typhusbazillen nachweisen, nach dem 6. Tage bei einem Säuregrade von 0·36 Prozent wurden keine Typhusbazillen mehr vorgefunden. Dementsprechend konnte Bassenge in Molke mit einem Säuregrad von 0·63 Prozent trotz reichlicher Infizierung mit Typhuskeimen nach 24 Stunden keine Bazillen mehr nachweisen. Bei künstlicher Neutralisation mit Natronlauge ließen sie sich dagegen aus der Molke lange Zeit herauszüchten. Auch Heim (29) konnte in Molken Typhusbazillen nur nach 24 Stunden trotz reichlicher Keimeinsaat nachweisen.

Ähnliche Verhältnisse liegen bezüglich der Haltbarkeit der Typhusbazillen in der Buttermilch vor. Die mehr oder weniger vorhandene, allmählich zunehmende Höhe des Säuregrades läßt die Typhusbazillen nur kurze Zeit lebensfähig. Die Möglichkeit einer Verbreitung von Typhus-

erkrankungen durch infizierte Buttermilch ist trotzdem gegeben, da unter den gewöhnlichen Verhältnissen die Buttermilch bereits kurze Zeit nach der Herstellung zum Genuß kommt, und diese Zeit zwischen Infektion und Genuß von den Typhusbazillen in vielen Fällen überdauert werden kann, wird aber im allgemeinen in der Praxis nur als gering anzusehen sein. Die Angaben der Untersucher bezüglich der Haltbarkeitsdauer der Typhusbazillen sind insofern verschieden, als Fränkel und Kister (33) in Buttermilch bei Zimmertemperatur die Typhusbazillen nach 24 Stunden nur noch in der Hälfte der Fälle, nach 3 Tagen keine Typhuskeime mehr nachweisen konnten, während Bolley und Field (28) in einer Probe die Typhusbazillen bis zu 2 Tagen, in einer anderen bis zu 3 Monaten lebensfähig fanden. Verschiedene Versuchsbedingungen, nach Gotschlich (34) möglicherweise auch Artverschiedenheiten der konkurrierenden Saprophyten spielen dabei eine wichtige Rolle. Nach Rubinstein (35) gehen Typhuskeime in roher Buttermilch ebenfalls innerhalb 24 Stunden zugrunde. Lemmin (36) infizierte Milch mit Typhusbazillen und verbutterte die nach 2 bis 3 Tagen noch Typhuskeime enthaltende Milch. Aus der gewonnenen Buttermilch konnte Lemmin keine Typhusbazillen mehr herauszüchten. Auch Broers (37) konnte bei Bereitung der Butter aus saurer mit Typhusbazillen infizierter Milch die Keime nicht mehr in der Buttermilch nachweisen.

Aus den Untersuchungen von L. Rabinowitsch (38) und später von Bolley und Field (28), Bassenge (32) und Bruck (39) wissen sir, daß bei der Butterbereitung die Typhuskeime zum Teil in den Rahm und damit in die Butter übergehen. Die Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen in der Butter hat daher insofern ein großes praktisches Interesse, als die Butter roh genossen und damit Anlaß zu Typhuserkrankungen geben kann. Es liegt eine ganze Reihe von Untersuchungen vor, die sich mit der Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen in der Butter beschäftigen. Nach L. Rabinowitsch (38) und Bassenge (32) halten sich Typhuskeime einige Wochen in der Butter lebensfähig. Heim (29) konnte in stark infizierter Butter die Typhuskeime noch nach 14 bis 21 Tagen nachweisen, Pfuhl (31) nach 24 Tagen. Bruck (39) ahmte die natürlichen Verhältnisse, unter denen eine Butterinfektion stattfinden kann, möglichst bei seinen Versuchsbedingungen nach, indem er Butter aus Milch herstellte, die er infizierte 1. durch Einsaat von Reinkultur von Typhusbazillen, 2. durch Ausspülen der Gefäße zur Butterbereitung mit künstlich infiziertem Wasser, 3. durch Ausspülen der Gefäße mit Wasser, dem natürlicher Typhusstuhl zugesetzt war. Bei allen drei Versuchen gelang der Nachweis der Typhusbazillen in der Butter; die Haltbarkeit der Typhuskeime betrug bis zu 27 Tagen. Nach Lemmin (36) halten sich der fertigen

gesalzenen und ungesalzenen Butter zugesetzte Typhusbazillen 2 bis 3 Wochen lebensfähig. Auch Reitz (40) konnte die Typhuskeime noch bis zu 10 Tagen nachweisen. Etwas kürzere Zeiten der Haltbarkeit geben Laser (41) an, der im allgemeinen ein Absterben der Typhuskeime in 5 bis 7 Tagen annimmt, Rowland (42), der die Lebensfähigkeit bereits nach einigen Tagen erloschen fand, Bolley und Field (28), die in frischer Krämerbutter bis zu 5 Tagen Typhuskeime nachweisen konnten, während andererseits diese letzteren Untersucher in zwei anderen Proben eine Haltbarkeit von 10 Tagen bzw. 3 Monaten angeben.

Wesentlich anders liegen die Verhältnisse, wenn es sich um Butter aus saurem Rahm handelt. Broers (37) konnte bei der in Holland üblichen Bereitung der Butter aus saurem Rahm niemals in die Milch vorher künstlich eingesäte Typhusbazillen später in der fertigen Butter nachweisen. Es wird von Butter, die aus infiziertem Sauerrahm hergestellt ist, keine Gefahr einer Typhusverbreitung zu befürchten sein, eine Schlußfolgerung, die bereits Gaffky (43) und v. Drigalski (25) angegeben haben. Daß aber die Süßrahmbutter wohl geeignet ist, Typhusinfektionen zu verbreiten, dürfte aus den oben angegebenen Resultaten zur Genüge hervorgehen. Wie hoch diese Gefahr zu veranschlagen ist, läßt sich in praxi nur schwer feststellen, da es oft unmöglich ist, zu unterscheiden, ob die Typhuserkrankung durch Milch- oder Buttergenuß verursacht worden ist. Dementsprechend sind auch über wahrscheinliche Fälle von Typhusverbreitung durch Butter nur wenige Angaben in der Literatur vorhanden; über sichere Infektionen ist nichts berichtet. In neuerer Zeit hat Bergey (44) einmal bei der Untersuchung von Butter, die im Verdacht stand, eine Typhusepidemie verursacht zu haben, unter acht Proben in einer Typhusbazillen durch Bouillonanreicherung nachgewiesen. Gleichzeitig bei den Versuchen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen in verschiedenen Fettsorten haben wir Versuche über die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen in der Süßrahmbutter angestellt in der Weise, daß 200 g frischer Molkerei-Süßrahmbutter im Wasserbade bei 35° geschmolzen und zu dieser 0·2 ccm einer Abschwemmung einer frischen Typhusagarkultur mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung hinzugesetzt und durch Verrühren innig gemischt wurden. Eine zweite Probe derselben Butter wurde kalt durch Kneten mit einem dicken Glasstab mit derselben Menge Typhusbazillen beimpft. Der Nachweis der Typhuskeime aus der so infizierten Butter, die in lose zugedeckten Töpfen aufbewahrt wurde, geschah sowohl durch direkten Ausstrich auf Endo- und Malachitgrünplatten als auch durch Anreicherung in Bouillon und nachheriges Verarbeiten der bebrüteten Bouillon auf denselben Platten. Diese letztere Methode lieferte bessere Resultate als die erstere, die häufig ver-



sagte. Der Nachweis der Typhusbazillen aus der Butter gelang in der I. Probe bis zu 24 Tagen, in der II. Probe bis zu 26 Tagen, zu welcher Zeit die Butter für den menschlichen Genuß als völlig verdorben sich zeigte (s. Tab. I).

Tabelle I. Yoghurt und Butter.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Stunden:							
	2	4	6	10	24	30	48	72
Yoghurt: Marke „Schaffner“	+	+	+	+	+	–	–	–
Säuregrad	4·6	5·7	7·6	9·8	11·5	23·5	26·4	32·5
Yoghurt: Marke „Zaros“ a)	+	+	+	+	–	–	–	–
Säuregrad	8·4	13·5	16·4	20·2	23·6	34·5	39·1	45·8
Yoghurt: Marke „Zaros“ b)	+	+	+	–	–	–	–	–
Säuregrad	16·6	17·8	21·5	25·4	30·1	33·1	37·1	44·6

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																		
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	40
Molkereibutter: II. Probe	+	+	–	+	+	+	–	+	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
Molkereibutter: I. Probe	+	–	+	+	+	+	+	–	–	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–

Broers und ten Sande (45) haben 1906 das Verhalten der Typhusbazillen im Kefir untersucht, indem sie aus infizierter Milch den Kefir bereiteten und den letzteren dann auf das Vorhandensein von Typhusbazillen untersuchten. In sieben solchen Versuchen konnten sie niemals nach 48 Stunden Typhuskeime im Kefir nachweisen. Es lag nahe, diese Versuche auf eine andere Art Sauermilch, die in neuerer Zeit viel genossen wird, auszudehnen — nämlich Yoghurt.

Die Versuche wurden in der Art angestellt, daß je 1 Liter roher Milch mit 1 ccm der oben erwähnten Typhusabschwemmung beimpft und aus dieser infizierten Milch durch Zusatz verschiedener im Handel erhältlichen Yoghurtpräparate — Yoghurt „Schaffner“, Yoghurt „Zaros“ a) und b) — Yoghurt bei 44° bereitet wurde. Die Ergebnisse sind in der Tab. I zusammengestellt. Nach 24 Stunden waren in einer Yoghurtprobe (Marke „Schaffner“) noch einzelne Typhusbazillen nachweisbar, der Säuregrad betrug nach dieser Zeit, bestimmt nach Soxhlet-Henkel = 11·5. Nach 30 Stunden, bei einem Säuregrad von 23·5 waren in dieser Probe alle Typhuskeime abgestorben. Bei den beiden anderen Proben — Marke „Zaros“ a) und b) — waren die Typhusbazillen bereits nach 24 Stunden bei einem Säuregrad von 23·6 bzw. 30·1 nicht mehr nachweisbar, ja bei dem Versuch mit dem Präparat Zaros b) waren bereits nach 10 Stunden bei einem Säuregrad von 25·4

keine Typhusbazillen mehr vorhanden. Aus den Versuchen geht hervor, daß ähnlich wie beim Kefir bei Yoghurtbereitung aus roher Milch im allgemeinen keine Gefahr der Typhusübertragung zu befürchten ist.

Über die Haltbarkeit der Typhusbazillen in Käse liegen ebenfalls Untersuchungsergebnisse vor. Nach L. Rabinowitsch gehen Typhuskeime im Käse schon in den ersten Tagen zugrunde, ebenso fand Rowland (42) in verschiedenen Käsesorten die Typhusbazillen bereits nach wenigen Tagen abgestorben, während Pfuhl (31) sie im Gervaiskäse, allerdings bei sehr starker Einsaat, noch bis zu 24 Tagen nachweisen konnte. Wir haben an verschiedenen ausgereiften Käsesorten Untersuchungen bezüglich der Haltbarkeit der Typhusbazillen angestellt. Von jeder Käsesorte wurden zahlreiche gleichgroße Quadratwürfel von etwa 5 cm Kantenlänge geschnitten und mit je einer Öse einer Typhusagarabschwemmung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung beimpft. Mittels sterilen Glasspatels wurde der Impfstoff über die Käsefläche verteilt und dabei fest eingerieben. Der Nachweis geschah nach den verschiedenen Zeitintervallen sowohl durch Abstrich mit sterilem Glasspatel und Ausstreichen auf Endoplatten, als auch durch Anreicherung in Bouillon, indem das betreffende Stück Käse zerkleinert und etwa 5 Minuten in 50 ccm Bouillon geschüttelt, und diese Bouillon dann nach 24stündiger Bebrütung auf Endoplatten verarbeitet wurde. Im einzelnen konnten noch Typhusbazillen nachgewiesen werden (s. Tabb. II u. III):

Am	Kräuterkäse	bis zu	6—8	Tagen
,,	Mainzer Käse.	,, ,,	10—12	,,
,,	Allgäuer Frühstückskäse (Rinde) .	,, ,,	10—12	,,
,,	Allgäuer Delikateßkäse (Rinde) .	,, ,,	12	,,
,,	Limburger Käse (Schnitt)	,, ,,	12	,,
,,	Allgäuer Frühstückskäse (Schnitt)	,, ,,	14	,,
,,	Allgäuer Delikateßkäse (Schnitt) .	,, ,,	14—16	,,
,,	Münsterkäse (Schnitt)	,, ,,	16	,,
,,	Schweizerkäse (Schnitt)	,, ,,	20	,,
,,	Tilsiter Käse (Schnitt)	,, ,,	20—22	,,
,,	Edamer Käse (Schnitt)	,, ,,	20—22	,,

Falls typhusinfizierte Milch bei der Käsebereitung zur Verwendung gelangt, dürfte die Gefahr der Verbreitung von Typhus durch den so gewonnenen Käse ausgeschlossen sein, da der Käse bis zu seiner vollendeten Reifung eine längere Zeit lagern muß, in welcher Zeit die etwa hineingelangten Typhuskeime sicher zugrunde gegangen sind. Auch saurer Quarkkäse ist ein durchaus ungeeignetes Vehikel; selbst bei sehr starker



Tabelle II. Käsesorten.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	35	40
Schweizer-Käse	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−
Edamer Käse	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−
Kräuter-Käse	I.	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
Mainzer Käse	I.	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
	II.	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
Tilsiter Käse	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−
Münster-Käse	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−		
	II.	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−		

Tabelle III. Käsesorten.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:														
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Limburger Käse	I.	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Allgäuer Frühstückskäse	I.	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
(Rinde)	II.	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Allgäuer Frühstückskäse	I.	+	+	+	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
Allgäuer Delikateßkäse	I.	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
(Rinde)	II.	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Allgäuer Delikateßkäse	I.	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−
(Schnitt)	II.	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−

künstlicher Einsaat von Typhusbazillen ($1^1/_2$ Gelatinerasen auf 30 g Quark) konnte Heim (29) nur bis zum 3. Tage noch entwicklungsfähige Typhusbazillen nachweisen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse, wenn ausgereifter Käse kurze Zeit vor dem Verkauf infiziert wird. Die Haltbarkeit der Typhusbazillen an ausgereiftem Käse ist immerhin eine derartig lange, daß die Möglichkeit einer Typhusverbreitung gegeben ist. Die Mitteilung Rembolds (46), der eine Typhusepidemie beobachten konnte, die durch eine Käserei verursacht wurde, mahnen zu einer gewissen Vorsicht, und man wird gegebenenfalls gut tun, verdächtigen Käse eine längere Zeit lagern zu lassen, bis man annehmen kann, daß etwa vorhandene Keime abgestorben sind.



Freilich läßt es sich auch hier, ähnlich wie bei der Butter, oft nur schwer feststellen, ob die Infektion durch den Käse und nicht durch die von den Lieferanten meist wieder abgeholte Magermilch verursacht wurde.

II. Obst und Rohgemüse.

Während die Bedeutung und Gefährlichkeit der Milch als Typhusvermittler direkt durch eine ganze Anzahl einwandfrei aufgeklärter Epidemien bewiesen wird, ist es aus gewissen Gründen weit schwieriger, für die Gefährlichkeit bezüglich der Typhusverschleppung durch Rohgemüse und Obst exakte Beweise durch einwandfreie Aufklärungen vorgekommener Übertragungen zu erbringen.

Und doch dürfte die Gefahr der Typhusverbreitung durch verseuchtes Gemüse oder Obst theoretisch als nicht gering zu veranschlagen sein. Sind doch Gemüse und Obst häufig Bedingungen ausgesetzt, welche eine Infizierung direkt begünstigen.

Aus zahlreichen angestellten Versuchen kennen wir die Zählebigkeit des Typhusbacillus im Abortgrubeninhalt. Welche sanitäre Bedeutung und Gefahr diesem Umstand beizumessen ist, erhellt am besten aus der Mitteilung von E. Levy und Kayser (47). Von einer Typhuskranken werden 5 Tage lang bis zur Spitalüberführung die Exkremente undesinfiziert in die Abortgrube entleert. Die Grube wird 5 Monate später geräumt, und der Inhalt als Dünger in einem Garten ausgeschüttet. Aus nach 15 Tagen entnommenen Erdproben von verhältnismäßig nicht allzugroßen Mengen lassen sich echte Typhusbazillen herauszüchten.

Abgesehen von dieser durch die Bodendüngung bedingten Gefahr einer Übertragung von Typhuskeimen auf Obst und Gemüse spielt der Klein- und Straßenhandel, der mit Vorliebe diese Nahrungsmittel betrifft, eine sicher nicht kleine Rolle der Übertragungsmöglichkeit. Die Sauberkeit in sehr vielen Kleinhandlungen und erst recht beim Straßenhandel läßt in hygienischer Beziehung oft sehr viel zu wünschen übrig. Die mangelnde Reinlichkeit, der verunreinigte ungeeignete Behälter, das häufige Anfassen und Betasten der Waren lassen die Befunde von Ehrlich (48), Sartory und Filassier (49) erklärlich erscheinen, welche Untersucher einen ziemlich bedeutenden Unterschied der Keimzahl bei Früchten fanden, die sie entweder frisch vom Baum oder aus verschiedenen Obstläden entnommen hatten, und Ressel (50) zieht aus seinen Untersuchungen über fäkale Verunreinigung des Obstes und Gemüses den Schluß, daß oft eine Verschmutzung erst in den Verkaufsläden erfolgt, sei es durch verunreinigte Behälter, sei es, daß der Käufer oder Verkäufer beim Prüfen oder Auswählen, beim Betasten der Ware



dieselbe mit Fäkalkeimen beschmutzten. In 56·9 Prozent konnte Ressel an seinen untersuchten Gemüse- und Obstproben Bacterium coli nachweisen.

Freilich wird es schwer sein, eine Typhusübertragung durch Obst oder Gemüse nachzuweisen. Bei der großen Menge, in der diese Waren zu bestimmten Jahreszeiten verbraucht werden und bei der durch den Zwischen- und Kleinhandel bedingten Verteilung über manchmal recht große Gebiete, ist es nahezu unmöglich und eine Sache des Zufalls, die Ursache der Ansteckung durch Auffindung von infiziertem Obst oder Gemüse klarzustellen. Aus diesem Grunde erklären sich die wenigen in der Literatur vorhandenen Mitteilungen über Typhusverbreitung durch Obst oder Gemüse. Meist wird es sich nur um Wahrscheinlichkeitsschlüsse handeln können. So berichtet Newmann (51) 1904 über eine Reihe von Typhusinfektionen in London, die mit Wahrscheinlichkeit auf den Genuß roher Brunnenkresse zurückgeführt werden konnten.

Praktisch wichtig erscheint die weitere Frage, ob durch Gemüse von Rieselfeldern Typhus verschleppt werden kann. Während Gotschlich (34) diese Gefahr nur für gering hält, da keinerlei einschlägige Tatsachen berichtet seien, kommt Clauditz (52) in seiner Arbeit auf Grund experimenteller Untersuchungen zu dem Schluß, daß das Gemüse von Rieselfeldern Infektionsträger sein kann und betont die gewisse Gefahr der Durchsetzung des Bodens der Rieselfelder mit Typhuskeimen, wie sie namentlich bei den häufig so leicht verlaufenden unerkannt bleibenden Fällen von Typhuserkrankungen, ferner bei unbekannten Bazillenträgern stattfindet, in welchen beiden Fällen die Exkremente ohne vorherige Desinfektion den Feldern zugehen. Hebt doch schon Flügge (53) die besondere Infektionsgefahr durch Gemüse aus Garten- und Ackerland hervor, welches unmittelbar an die Stadt grenzt und mit frischem Grubeninhalt aus städtischen Häusern gedüngt wird.

Der Einwand, daß das roh zu genießende Gemüse regelmäßig, das Obst bisweilen vor dem Genuß in der Küche gewaschen und dadurch gereinigt wird, ist bereits durch Clauditz (52) eingehend experimentell widerlegt worden, indem er feststellen konnte, daß die Typhuskeime an der Oberfläche der Pflanzen, besonders an Leguminosen, ziemlich fest haften und durch selbst energisches Abspülen mit Wasser, wie es bei der Reinigung in der Küche üblich, nicht zu entfernen sind. Radieschen wiesen an der Oberfläche nach dem Abspülen noch reichlich Typhusbazillen auf.

Überblickt man die Möglichkeiten der Verschleppung von Typhus durch Gemüse und Obst und berücksichtigt man die Schwierigkeiten, welche sich dem Nachweis der Übertragung durch die Nahrungsmittel entgegenstellen, so erscheint die Schlußfolgerung v. Drigalskis (25) nicht ungerechtfertigt,



daß besonders Obst und Gemüse für die Typhusverbreitung geeignet und höchstwahrscheinlich von erheblicherer Bedeutung als Wasser und Milch sind. Hebt doch v. Drigalski zur Bestätigung seiner Ansicht hervor, daß die bekannte Sommer- und Herbststeigerung des Typhus mit den Jahreswochen zeitlich zusammenfällt, in denen der Genuß von Rohgemüse und Obst hauptsächlich stattfindet, so daß dieses Anschwellen der Typhusfrequenz zum großen Teil mit Wahrscheinlichkeit mit diesen und damit gegenseitig sich oft beeinflussenden Verhältnissen (Wasser — Magenstörungen) zusammenhängt. Auch Bormanns (54) gibt die gleiche Erklärung für die Häufigkeit der Typhuserkrankungen in den Sommermonaten und im Herbst in Turin.

Zur Feststellung der Übertragungsmöglichkeit von Typhuskeimen durch Rohgemüse und Obst erscheint eine Frage wichtig, ob die Typhusbazillen imstande sind, in das lebende Gewebe der Pflanzen einzudringen. Graucher und Dechamps (55), Fazio (56), Remlinger und Nouri (57), Clauditz (52) kamen auf Grund von Prüfungen zu dem Ergebnis, daß bei Besäung des Bodens mit Typhusbazillen diese niemals in das Innere der auf dem Typhusboden gezogenen Pflanzen eindringen konnten, auch nach Wurzelverletzungen nicht (Clauditz).

In verunreinigtem Wasser gezogene Zwiebeln blieben im Innern keimfrei (Remlinger und Nouri). Die intakte Oberhaut bietet, wie das auch aus den Untersuchungen von Lominsky (58) und Russel (59) hervorgeht, einen guten Schutz gegen das Eindringen von Bakterien in das Gewebe der Pflanzen. Dagegen fand Clauditz (52) die Typhusbazillen an der Pflanzenoberfläche wieder, wo sie beim Durchschießen durch den typhusverseuchten Boden haften geblieben waren.

Über die Dauer der Haltbarkeit der Typhusbazillen an Gemüse und Obst haben Hesse (27), Celli (60) und Clauditz (52) Versuche angestellt. Hesse (27) fand die Typhuskeime auf Kerbelrüben 42 bis 57 Tage lebensfähig vor, auf Schnittbohnen nach 30 bis 36 Tagen nicht mehr, doch sind Hesses Versuche nicht zum Vergleich heranzuziehen, da er mit sterilisierten Nahrungsproben gearbeitet hat. Nach A. Celli (60) halten sich Typhuskeime auf der Schnittfläche von Obst (Äpfel und Birnen) lange am Leben, ebenso auf der von der Schale bedeckten Oberfläche. Clauditz (52) stellte Haltbarkeitsversuche an der Außenfläche von Erbsen und Radieschen an und fand, daß die Keime an den Radieschen bereits am 4. Tage verschwunden, während sie an Erbsen noch nach 14 Tagen vorhanden waren. Die Wirkung der Fruchtsäfte prüfte 1908 Faranda (61). Seine Versuche ergaben, daß Zitronensaft mit Azidität von 27·3 Prozent (in Schwefelsäure berechnet) die Typhusbazillen sehr rasch tötet, während Apfelsinensaft (mit



Azidität von 6·8 Prozent) die Keime in derselben Zeit tötete, wie der auf $^{1}/_{4}$ verdünnte Zitronensaft. Das bakterizide Vermögen anderer Fruchtsäfte — Kirschen-, Mispel-, Pflaumen-, Aprikosen-, Pfirsich-, Birnensaft — steht mehr oder weniger dem des Apfelsinensafts gleich. Die bakterizide Kraft der Fruchtsäfte hängt ab von ihrer Azidität in einem direkt proportionalen Grade.

In den vorliegenden Versuchen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Rohgemüse und Obst ist jedesmal das Verhalten an der Oberfläche (Schale) und an der Schnittfläche geprüft worden. Letzteres geschah, um die Wirkung der verschiedenen Fruchtsäfte unter möglichst natürlichen Bedingungen zu prüfen. Ist im allgemeinen wohl hauptsächlich das Haften der Typhuskeime an der Oberfläche der Früchte der gewöhnliche Weg der Verschleppung, so kommt es bei weichen Obstarten doch so häufig beim Verkauf zu einem Zerdrücken der Ware und damit zu einer event. Wirkung des Fruchtsafts, daß auch dieser Prüfung eine gewisse praktische Bedeutung nicht abzusprechen ist. Einer Prüfung sind vom Rohgemüse: Rettich, Radieschen, Zwiebeln, Tomaten, von frischen Obstsorten: Äpfel, Birnen, Weintrauben (zwei Sorten), Kirschen (zwei Sorten), Erdbeeren, Pflaumen, Apfelsinen, Zitronen, von gedörrten Obstwaren: Backpflaumen, Traubenrosinen und Feigen unter möglichst gleichen Bedingungen unterzogen worden. Von jeder Gemüse- oder Obstart wurden zwei Serien von gleich großen Stücken, erste Serie mit glatter Schnittfläche, zweite Serie mit intakter Schalenfläche, angesetzt und in großen Glasschalen bei Zimmertemperatur und diffusem Tageslicht aufbewahrt. Die Beimpfung jedes Stückchens geschah mit einer Öse (5 mg Öse) einer frischen Typhusagarabschwemmung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Der Nachweis der Typhusbazillen geschah in der bereits im Anfange geschilderten Weise: einfache Abstrichmethode und vorherige Bouillonanreicherung. Namentlich nach längerer Zeitdauer und dadurch bedingter starker Eintrocknung oder Schimmelbildung an den Untersuchungsobjekten gelang der Nachweis der Typhusbazillen in vielen Fällen durch Bouillonanreicherung, wo die einfache Abstrichmethode bereits ein negatives Ergebnis hatte. Störend war manchmal der bekannte Wachsüberzug an der Oberfläche mancher Früchte, der ein Zusammenziehen des Ausstrichs des Impftropfens bewirkte. Selbstverständlich trat bei allen Früchten, manchmal in kurzer Zeit, eine starke Schimmelbildung auf, die das Obst zum Genuß vollkommen untauglich machte. Trotzdem wurden die Haltbarkeitsversuche fortgesetzt, um ein endgültiges Urteil über die Grenze der Lebensfähigkeit der Typhusbazillen auf Gemüse- und Obstarten zu bekommen. Auffallend war die Tatsache, wie wenig Schimmelbildung die Lebensfähigkeit der Typhuskeime beeinflußt: So waren auf der völlig mit dem bekannten grünen



Schimmelbelag bedeckten Zitronenschale Typhusbazillen noch am 10. Tage nachweisbar, und ebenso gelang der Nachweis noch nach 45 bis 50 Tagen von der Oberfläche der Weintrauben, die unter Eintrocknung sich mit einem festen Schimmelbelag überzogen hatten. Friedrich (62) erwähnt bei seinen analogen Untersuchungen über das Verhalten der Cholerabakterien auf Obst bereits diese Tatsache. Allgemein wurde gefunden, daß die Haltbarkeit der Typhusbazillen auf der Oberfläche eine bedeutend größere ist als an der Schnittfläche. Der Säuregrad der Fruchtsäfte tritt bei diesen Versuchen in seiner bakteriziden Wirkung deutlich zutage.

Die Beobachtung von Clauditz (52), daß an der Oberfläche von Radieschen die Typhusbazillen keine Existenzbedingungen finden, weil vielleicht diese Pflanze direkt bakterizide Stoffe ausscheidet, durch die eine Vernichtung der Bakterien eintritt, habe ich bei meinen Versuchen nicht gefunden. Es hielten sich hier die Typhusbazillen noch lebensfähig bis zu 50 Tagen. Immerhin ist das Verhalten an der Schnittfläche, wo sich die Typhuskeime nur 16 Tage hielten, auffallend. Im einzelnen ergaben die Versuche folgendes Resultat (s. Tabb. IV, V, VI):

Tabelle IV. Rohgemüse.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																					
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Rettich	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Radieschen	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−		
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−				
Zwiebeln	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	
	Schnittfläche	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	völlig verfault								
Tomaten	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	verfault			
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	verfault								

Tabelle V. Obst.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																			
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Äpfel	Oberfläche	+	+	+	+	−	−	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−		
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
Birnen	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−		
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
I. Weintrauben (weiß)	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−								
II. Weintrauben (blau)	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	±	+	+	−	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−								
I. Kirschen (süß)	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−						
	Schnittfläche	+	+	+	−	−	+	−	−	−	−										



Tabelle VI. Obst.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:													
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40
II. Kirschen (sauer)	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−			
Erdbeeren . . .	Oberfläche	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−			
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−				
Apfelsinen . . .	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	−	−	−	−	−	−					
Zitronen	Oberfläche	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	
	Schnittfläche	−	−	−	−	−	−	−							
Pflaumen . . .	Oberfläche	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
	Schnittfläche	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−			

Es hielten sich die Typhusbazillen an der Oberfläche von:

1. Rettich . . . . bis zu 60 Tagen
2. Zwiebeln . . . . „ „ 60 „
3. Radieschen . . . . „ „ 50 „
4. Tomaten . . . . „ „ 50 „
5. Weintrauben I . . . . . „ „ 50 „
6. Weintrauben II . . . . . „ „ 45 „
7. Birnen . . . . „ „ 30 „
8. Äpfeln . . . . „ „ 20 „
9. Kirschen (süß) . . . . . „ „ 18 „
10. Pflaumen . . . . „ „ 18 „
11. Kirschen (sauer) . . . . „ „ 16 „
12. Apfelsinen . . . . „ „ 14 „
13. Erdbeeren . . . . „ „ 12 „
14. Zitronen . . . . „ „ 10 „

An der Schnittfläche von:

1. Rettich . . . . bis zu 30 Tagen
2. Tomaten . . . . „ „ 18 „
3. Birnen . . . . „ „ 18 „
4. Zwiebeln . . . . „ „ 16 „
5. Radieschen . . . . „ „ 16 „
6. Äpfeln . . . . „ „ 16 „
7. Kirschen (süß) . . . . . „ „ 12 „
8. Pflaumen . . . . „ „ 12 „
9. Erdbeeren . . . . „ „ 10 „
10. Weintrauben II . . . . . „ „ 10 „



11. Weintrauben I . . . . . bis zu 8 Tagen
12. Kirschen (sauer) . . . . „ „ 8 „
13. Apfelsinen . . . . „ „ 6 „
14. Zitronen nach 48 Stunden abgetötet.

Tabelle VII. Dörrobst.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																			
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Backpflaumen .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−
Traubenrosinen .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−
Feigen	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−

Auf getrocknetem Obst hielten sich die Typhuskeime (s. Tab. VII) an der Oberfläche von:

1. Traubenrosinen . . . . . bis zu 40 Tagen
2. Feigen . . . . „ „ 40 „
3. Backpflaumen . . . . . . „ „ 35 „

III. Konditoreiwaren.

Untersuchungen über die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen an Konditoreiwaren, insbesondere Schokolade und Bonbons, sind, soweit mir aus der Literatur bekannt, noch nicht angestellt worden. Die Möglichkeit der Verschleppung von Typhuskeimen durch diese Waren erscheint theoretisch besonders groß. Lassen doch in kleineren Kramläden, besonders auf dem Lande, die Aufbewahrungsgefäße meistens an Sauberkeit zu wünschen übrig, der Verschluß ist manchmal nicht genügend, oft haben Fliegen mehr oder weniger leicht Zutritt zu diesen Süßigkeiten, und beim Abwiegen der meist in kleinen Portionen gekauften Waren greift die Hand des Verkäufers in die Bonbonbüchse, um die nötige Menge abzuwiegen. Erwägt man noch, daß die Käufer in der Mehrzahl Kinder sind, und daß diese oft nur an leichtem, unerkannt bleibendem Typhus erkranken und ihrerseits dann weitere Typhusinfektionen setzen, so kann gelegentlich durch Infizieren von Bonbon- oder Zuckerwaren, z. B. durch unbekannte Bazillenträger, der Anlaß zu Typhuserkrankungen gegeben werden, deren Ursache in vielen Fällen unbekannt bleiben wird. Den Keimgehalt an der Oberfläche des öffentlich auf Straßen feilgehaltenen Back- und Zuckerwerks hat Maurel (63) untersucht und betont, daß sich auf diesen Waren zahlreiche Mikroorganismen verschiedenster Art oft sehr lange Zeit völlig lebensfähig halten.

Tabelle VIII.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																						
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	70	80	90	100	110
Zuckerstücke	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kandiszucker	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Pfefferminzbonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Zitronenbonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Himbeerbonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	+
Orangebonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Milchkaramelbonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Honigbonbon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Schokoladestückchen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(Fortsetzung.)

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																
	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280
Zuckerstücke	+	+	–	+	+	+	–	+	–	–	+	+	–	–	–	–	–
Kandiszucker	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–
Pfefferminzbonbon	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–			
Zitronenbonbon	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–			
Himbeerbonbon	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–			
Orangebonbon	+	+	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–			
Milchkaramelbonbon	–	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–			
Honigbonbon	+	+	–	–	+	+	–	–	+	+	–	+	–	–	–	–	–
Schokoladestückchen	+	+	–	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–			

Zu den vorliegenden Untersuchungen wurden Proben der gebräuchlichsten Handelsware genommen und in der geschilderten Weise mit Typhusbazillen beimpft. Der Nachweis der Bazillen gelang am besten durch Anreicherung in Bouillon. Die Stückchen wurden in große Bouillonröhrchen von etwa 50 ccm Inhalt geworfen, etwa 5 bis 10 Minuten geschüttelt. Nach 24stündiger Bebrütung der Bouillon zeigten die davon angelegten Ausstriche auf Endoplatten, namentlich in der ersten Zeit nach der Beimpfung eine fast völlige Reinkultur von Typhusbazillen.

Die lange Haltbarkeit der Typhusbazillen an den Bonbons erschien auffallend, da mit der Möglichkeit gerechnet wurde, daß die in den Bonbons enthaltenen Essenzen (Säuren!) einen gewissen hemmenden Einfluß auf



die Lebensfähigkeit der Bazillen ausüben würden. Es läßt sich ein gewisser, allerdings nicht großer Einfluß feststellen:

Während sich die Typhusbazillen an reinem festen Zucker 220 bis 230 Tage hielten, blieben sie an Pfefferminzbonbons längstens nur 130 Tage, an Zitronenbonbons nur 120 Tage lebensfähig, während sie andererseits an Honigbonbons unter anscheinend günstigeren Bedingungen bis zu 230 Tagen sich nachweisen ließen. Für die Praxis läßt sich aus diesen Versuchen der Schluß ziehen, daß man bei wahrscheinlich verseuchten Läden oder Konditoreigeschäften gerade auf diese Näschereien aus Zuckerwerk ein besonderes Augenmerk haben muß und am sichersten gehen wird, wenn man den vorhandenen Rest dieser Waren vernichten läßt.

Fassen wir das Ergebnis zusammen, so hielten sich die Typhusbazillen (s. Tab. VIII):

an	Zuckerstücken	bis zu	230	Tagen
,,	Honigbonbon	,, ,,	230	,,
,,	Kandiszucker	,, ,,	220	,,
,,	Schokoladenstücken . . .	,, ,,	190	,,
,,	Milchkaramelbonbon . . .	,, ,,	170	,,
,,	Himbeerbonbon	,, ,,	150	,,
,,	Pfefferminzbonbon	,, ,,	130	,,
,,	Zitronenbonbon	,, ,,	120	,,

IV. Fleisch.

Daß gelegentlich Metzgereien bei der Verbreitung von Typhuserkrankungen eine Rolle spielen, lehren aus neuerer Zeit die Mitteilungen von Georg Mayer (64), der bei zwei Epidemien den Bezug von Fleisch aus Metzgereien feststellen konnte, in denen Personen an Typhus erkrankt waren — die Typhuswäsche wurde im Wurstkübel gewaschen —, und von Hirschbruch und Marggraf (65), die eine Typhusepidemie beschrieben, bei der eine Reihe epidemiologischer Gründe dafür sprach, daß hier ebenfalls der Typhus durch Fleisch oder Fleischwaren verschleppt worden war.

Über die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Fleisch und Fleischwaren sind vereinzelte experimentelle Versuche angestellt worden. Abgesehen von den Resultaten Hesses, welcher nur sterilisierte Fleischsorten untersuchte, berichtet Celli (60) 1889, daß frisches, feuchtkonserviertes Fleisch ein ausgezeichnetes Kulturmittel für Typhusbazillen sei, daß aber das Pökelfleisch, besonders das nicht gekochte, weniger günstige Bedingungen böte. Nach Maurel (66) bleiben Typhusbazillen auf Fleischpasteten und Würsten mindestens 48 Stunden, „wahrscheinlich noch länger“ lebensfähig. Hirsch-



bruch und Marggraf (65) konstatierten bei ihren Versuchen auf den untersuchten Fleischarten — Rind-, Kalb-, Hammel-, Schweinefleisch und Kalbsleber — eine lange Lebensfähigkeit der Typhusbazillen, die durch eintretende Fäulnis- und Zersetzungsprozesse des Fleisches lange Zeit nicht beeinträchtigt wird. Sie konnten bei Zimmertemperatur noch nach 50 Tagen Typhuskeime von der Oberfläche von Kalb-, Schweine- und Hammelfleischstückchen herauszüchten, während der Nachweis beim Rindfleisch und bei der Kalbsleber nur bis zur Dauer von 8 Tagen wegen frühzeitig eintretender starker Fäulnis gelang.

Tabelle IX. Fleischarten.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																									
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100
Rindfleisch	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−										
Kalbfleisch	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−			
Schweinefleisch	+	+	+	+	+	−	+	−	−	+	−	+	+	−	−	+	−	+	−	−	−	−	−			
Speck I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
Speck II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−
Schinkenspeck I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Schinkenspeck II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Pökelfleisch	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−								
Pökellake I.	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−										
Pökellake II.	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−										

Als Ergebnis konnte die lange Lebensfähigkeit der Typhusbazillen auf rohem Kalb- und Schweinefleisch bis zur Dauer von 55 bzw. 60 Tagen bestätigt werden. Die Versuche wurden in der Art angestellt, daß von den aus einem Fleischerladen bezogenen verschiedenen Fleischarten möglichst gleichgroße Fleischwürfel zurechtgeschnitten und in der oben beschriebenen Weise mit Typhusbazillen beimpft wurden. Die Würfel wurden in sterilen Glasschalen aufbewahrt und alle 2 Tage, vom 20. Tage ab alle 5 Tage, je ein Würfel in der oben angegebenen Weise auf die Anwesenheit von Typhusbazillen untersucht.

Praktisch wichtig ist die Haltbarkeit der Typhusbazillen auf rohem Rindfleisch, das ja, wie bekannt, häufig roh als Schabefleisch genossen wird. Der Nachweis der Typhusbazillen gelang hier noch nach 12 Tagen, bei welcher Zeit bereits ein intensiver Fäulnisgrad eingetreten war.

Daß auf rohem Rindfleisch die Dauer der Haltbarkeit eine relativ geringere war als auf den anderen Fleischarten, erklärt sich durch die bei diesem Fleisch eher eintretende intensive Zersetzung und Fäulnis, für



die zur Erklärung Hirschbruch und Marggraf (65) das mehr oder weniger lange währende Aufbewahren der Handelsware in den Kühlräumen der Schlachthöfe (bis zu 30 Tagen) anführen.

Zur Untersuchung der Wirkung des Salzgehaltes im Pökelfleisch wurden Haltbarkeitsversuche an rohem Pökelfleisch und in Pökellake vorgenommen. Typhusbazillen konnten am Pökelfleisch noch am 16. Tage, in der Pökellake in zwei Versuchen nach 8 bzw. 10 Tagen nachgewiesen werden.

Sehr lange lebensfähig hielten sich die Typhuskeime an „schierem" Speck und ließen sich noch nach einer Dauer von 85 Tagen nachweisen. Weniger gute Bedingungen bietet anscheinend der sogenannte Schinkenspeck, auf dem sich die Typhuskeime nur 50 bis 55 Tage lebensfähig hielten. Vielleicht spielt dabei der starke Austrocknungs- und Schrumpfungsprozeß, dem diese Versuchsstücke im Gegensatz zu den reinen Speckstückchen verfielen, eine gewisse Rolle. Fassen wir das Ergebnis zusammen, so ließen sich Typhusbazillen nachweisen an (s. Tab. IX):

1. Speck	bis zu	80—85	Tagen
2. Schweinefleisch	„ „	60	„
3. Schinkenspeck	„ „	50—55	„
4. Kalbfleisch	„ „	55	„
5. Pökelfleisch	„ „	16	„
6. Rindfleisch	„ „	12	„
7. Pökellake	„ „	8—10	„

V. Kolonialwaren.

An verschiedenen im Kleinhandel häufigen Kolonialwaren wurden ebenfalls Haltbarkeitsversuche angestellt und dabei in erster Linie diejenigen berücksichtigt, welche ungekocht genossen werden. Vereinzelte Angaben über angestellte Versuche finden sich in der Literatur zerstreut. So untersuchte Kurpjuweit (67) das Verhalten der Lebensfähigkeit pathogener Bakterien in Öl und fand die Lebensfähigkeit im Olivenöl nur bis 4 bis 10 Tage erhalten. Die Haltbarkeit der Typhusbazillen in Essig wurde von Crescenzi (68) und Faranda (61) geprüft. Crescenzi fand, daß der Essig sehr energisch bakterizid selbst in Verdünnungen auf freie hinzugesetzte Typhusbazillen wirkt, doch war die Wirkung weniger schnell, wenn man den Essig zu praktischen Zwecken — zur Desinfektion von Gemüse — benutzen wollte. Nach Faranda (61) starben Typhusbazillen erst nach 10 Minuten langer Berührung mit Essig ab. Über die Einwirkung von Kochsalz haben Forster (69) und Stadler (70) Versuche angestellt. Forster fand, daß in Typhuskulturen, die dick mit Kochsalz bestreut

waren, sich die Typhuskeime wochen-, ja monatelang hielten, und nach Stadler war eine Abtötung von Typhusbazillen durch konzentriertes Salz selbst nach 6 Wochen noch nicht eingetreten. Ein gewisses praktisches Interesse hat die Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen in Essig und seinen Verdünnungen. Da vom Rohgemüse besonders Salatarten unter Zusatz von verdünntem Essig und Öl genossen werden, so wäre theoretisch die bakterizide Kraft des Essigs, falls sie in genügend kurzer Zeit in den in der Küche üblichen Verdünnungen die Typhusbazillen abtöten würde, ein geeignetes Mittel, um verseuchtes Gemüse für den Genuß unschädlich zu machen. Nach unseren in der üblichen Weise angestellten Versuchen (hinzugesetzt wurden auf 500 ccm Essig 0·5 ccm einer Abschwemmung von einer Schrägagarkultur mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung) wurden in reinem Essig der Handelsware die Typhusbazillen innerhalb 5 Minuten abgetötet. Bei der Verdünnung des Essigs mit der gleichen Menge Wasser ließen sich noch nach 20 Minuten Typhuskeime nachweisen, bei einer Verdünnung von $^1/_3$ Essig mit $^2/_3$ Wasser konnten noch nach 45 Minuten Typhusbazillen nachgewiesen werden, und bei einer Verdünnung von $^1/_4$ Essig mit $^3/_4$ Wasser war die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen noch nach $1^1/_2$ Stunden erhalten. Da im allgemeinen die Essigverdünnung, wie sie in der Küche zum Bereiten des Salates verwendet wird, noch eine größere ist, als die oben zuletzt angegebene, so dürfte die Desinfektionswirkung gegenüber verseuchtem Gemüse nur von sehr fraglichem Werte sein. Dazu kommt noch der Umstand, daß Salat von Rohgemüse, besonders Kopfsalat, bald nach der Zubereitung genossen wird, da längeres Stehen denselben bald unansehnlich und unschmackhaft macht. Auch die beim Militär mehrmals beobachteten Typhusepidemien, entstanden durch verseuchten Kartoffelsalat, sind ein Beweis aus der Praxis, daß der Essig in seinen Verdünnungen nur eine geringe bakterizide Wirkung entfaltet.

Tabelle X. Essig.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Minuten:							
	5	10	15	20	30	45	60	90
Essig, rein	–	–	–	–	–	–	–	–
Essig, āā mit Leitungswasser verdünnt	+	+	+	+	–	–	–	–
$^1/_3$ Essig + $^2/_3$ Wasser	+	+	+	–	+	+	–	–
$^1/_4$ Essig + $^3/_4$ Wasser	+	+	+	+	+	+	+	+

Eine lange Haltbarkeit der Typhusbazillen an feinkörnigem Kochsalz von der üblichen Handelsware ließ sich entsprechend den Angaben Forsters



und **Stadlers** ebenfalls bei unseren Versuchen feststellen. Der Versuch wurde in der Weise angesetzt, daß sterile Reagenzgläser mit 10 g Kochsalz beschickt wurden. Die Beimpfung geschah mit je einer 5 mg-Öse einer frischen Kulturabschwemmung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Das Salz wurde kräftig durchgeschüttelt, und der Inhalt nach den betreffenden Zeiten auf das Vorhandensein von Typhusbazillen untersucht. Wie Vorversuche ergaben, gelang der Nachweis der Typhuskeime am leichtesten, wenn das Salz zunächst in Bouillonröhren von etwa 50 ccm Inhalt aufgelöst und von dieser Salzbouillon vor der Bebrütung je zwei weitere Verdünnungen angelegt wurden. I. Verdünnung 5 ccm Salzbouillon zu 20 ccm gewönlicher Bouillon; II. Verdünnung 5 ccm der I. Verdünnung zu 20 ccm gewöhnlicher Bouillon. Es geschah das aus der Erwägung, daß beim Bebrüten der stark salzhaltigen Bouillon eine Abtötung der etwa noch lebensfähigen oder in ihrer Lebensfähigkeit stark geschwächten Typhusbazillen nachträglich bei der Bebrütung durch den Einfluß des starken Kochsalzgehaltes erfolgen konnte. So konnten bei Bebrütung aus der I. und II. Verdünnung in den ersten 18 Tagen regelmäßig Typhusbazillen auf den Endoplatten nachgewiesen werden, während aus der Stammlösung der Kochsalzbouillon häufig keine Typhusbazillen sich herauszüchten ließen.

Tabelle XI. Kolonialwaren.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																					
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
Naturhonig . . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−
Kunsthonig . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Kaffeebohnen (geröstet) .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−
Pfeffer (gestoßen)	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Salz	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

(Fortsetzung.)

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																	
	90	95	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250
Naturhonig . .	−	−	−	−	−	−												
Kunsthonig .	−	−	−	−	−	−												
Kaffeebohnen (geröstet)	+	+	+	−	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−
Pfeffer (gestoßen) . . .	−	−	−															
Salz	−	−	−															



Es entspricht dieser Nebenbefund analog den von Weichel (71) bei seinen Veruschen über die Einwirkung des Kochsalzes auf Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergiftungserreger gemachten Ergebnissen, daß Bouillon mit höherem Kochsalzgehalt als 10 Prozent in kurzer Zeit nachträglich hineingebrachte Bakterien — Bac. paratyphi B, Bac. enteritidis Gärtner usw. — abtötet. Bis zum 35. Tage ließen sich bei unseren Versuchen noch Typhusbazillen an dem Kochsalz nachweisen, darüber hinaus nicht mehr (s. Tab. XI).

Weitere Versuche wurden an den gewöhnlichen Fischkonserven, wie sie im Handverkauf einzeln abgegeben werden, angestellt. Es wurden Salzhering, Sardellen, Matjeshering und sogenannter Rollmops aus hiesigen Geschäften bezogen, in möglichst gleichgroße Stücke geschnitten, und jedes Stück mit je einer Öse der obengenannten Abschwemmung beimpft. Auch hier ergab zum Nachweis der Typhusbazillen eine Anreicherung in Bouillon weit bessere Resultate als die einfache Abstrichmethode. Die betreffenden Stücke wurden in große Bouillonröhren gebracht, darin 5 Minuten geschüttelt, und die Bouillon nach 24stündiger Bebrütung auf Endo- bzw. Malachitgrünplatten verarbeitet.

Tabelle XII. Fischkonserven.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:															
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50
Rollmops		+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Matjeshering . .	I.	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	II.	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Salzhering . . .	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–
Sardellen	I.	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Heringslake . . .	I.	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	II.	+	+	+	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Während sich auf den stark salzhaltigen Fischen — Salzhering, Sardellen — die Typhusbazillen bis zu 20 bzw. 16 Tagen nachweisen ließen (s. Tab. XII), gelang der Nachweis der Typhuskeime auf dem Matjeshering — einer schwächer salzhaltigen Fischkonserve — nur bis zur Dauer von 4 bis 6 Tagen. Eine Erklärung dürfte darin gegeben sein, daß die Matjesheringstücke bereits nach kurzer Zeit eine mehr oder weniger intensive, stinkende Fäulnis aufwiesen, die die Lebensfähigkeit der Typhuskeime anscheinend mit beeinflußte. In der Heringslake, analog beimpft wie beim Essig, ließen sich Typhusbazillen noch bis zu 12 bis 14 Tagen nachweisen.



Von nur kurzer Dauer war die Haltbarkeit der Typhuskeime auf den Rollmopsstücken — nach 1 bzw. 2 Tagen waren die Keime vollständig abgetötet. Dies Ergebnis war insofern zu erwarten, als diese Art Fische mit starkem Essigzusatz zubereitet wird.

Tabelle XIII.

	Zeitdauer der Beobachtung nach:																			
	Minuten				Stunden				Tagen											
	10	20	30	60	2	4	8	12	1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25
Kapern	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−					
Remouladensauce .	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−					
Senf	+	+	+	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−			
„Salzgurke" . . . I.	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−					
II.	+	+	−	+	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−					
Essiggurke . . . I.	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−			
II.	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−			
Rote saure Rüben .	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−

Der mehr oder weniger große Gehalt an Essig ist auch bei einer anderen Art von roh genossenen Nahrungsmitteln — den sauer eingelegten Früchten — ebenfalls in erster Linie ausschlaggebend auf die Haltbarkeit künstlich zugesetzter Typhusbazillen. Es wurden in analoger Art geprüft „Salzgurken", Essiggurken und rote saure Rüben. Die als „Salzgurken" erhaltenen Gurken enthielten einen ziemlich bedeutenden Essigzusatz, auf ihnen konnten Typhusbazillen durch Anreicherung in Bouillon nach 12 bis 20 Stunden nachgewiesen werden, auf den stärker essighaltigen Essiggurken hielten sich die Typhuskeime nur 4 Stunden, während sie auf den sauren roten Rüben mit geringem Essigzusatz noch bis zu einer Dauer von 4 Tagen nachgewiesen werden konnten (s. Tab. XIII).

Von weiteren Kolonialwaren wurden bezüglich der Haltbarkeit der Typhusbazillen geprüft: Kapern, Remouladensauce und Senf (s. Tab. XIII).

Während aus dem Senf die zugesetzten Keime nach 2 Tagen sich noch herauszüchten ließen, darüber hinaus nicht mehr, gelang der Nachweis von Typhusbazillen an den Kapern und in der Remouladensauce nur bis zur Dauer von 20 bis 30 Minuten. Ferner wurde die Haltbarkeit der Typhuskeime noch an folgenden Kolonialwaren experimentell geprüft: echter Honig, Kunsthonig, gestoßener Pfeffer und gebrannte Kaffeebohnen. Letzteres geschah aus dem Grunde, weil öfter, besonders von bleichsüchtigen Kindern, die gebrannten Kaffeebohnen roh genossen werden (s. Tab. XI).





Es zeigte sich, daß im echten Honig die Haltbarkeit der Typhusbazillen eine größere ist als im Kunsthonig der untersuchten Sorte. Aus echtem Honig ließen sich die Keime noch bis zu einer Dauer von 60 Tagen fast regelmäßig nachweisen, dagegen gelang der Nachweis im Kunsthonig nur bis zu einer Dauer von 40 Tagen. Am gestoßenen Pfeffer hielten sich Typhusbazillen bis zu 20 Tagen, während sie eine ziemlich lange Haltbarkeit — bis zu 180 Tagen — an den gerösteten Kaffeebohnen aufwiesen.

Zur Ergänzung der Haltbarkeitsversuche der Typhuskeime in Butter wurden Versuche mit einer Reihe von im Handel käuflichen Schmalz- und Fettarten angestellt. Es wurden einer diesbezüglichen Prüfung unterzogen: Gänseschmalz, Schweineschmalz, Wurstfett, Nierenfett, Schinkenfett und Margarine (s. Tab. XIV).

Tabelle XIV. Fettsorten.

		Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																										
		2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	100	110	120
Gänse-schmalz	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−
Schweine-schmalz	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−	−
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	+	+	+	−	−	−	−
Wurstfett	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
Schinkenfett	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−		
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−		
Nierenfett	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−		
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−		
Margarine	I.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−						
	II.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−						

Je 200 g Fett wurden im Wasserbade bei 35° geschmolzen bzw. in einen festweichen Zustand versetzt und mit 0·2 ccm der Typhusabschwemmung beimpft. Mit einem Glasstab wurde eine genügende Durchmischung bzw. Durchknetung des Fettes vorgenommen. In allen Proben hielten sich die Typhusbazillen so lange lebensfähig, bis das betreffende Fett bereits in ranzige Zersetzung übergegangen war. Die Bildung der Fettsäuren dürfte in diesem Falle auf die Haltbarkeit der Typhusbazillen mitbestimmenden Einfluß haben, jedenfalls waren die Proben an der Haltbarkeitsgrenze der Typhusbazillen für den menschlichen Rohgenuß nicht mehr verwendbar. Am längsten hielten sich die Typhusbazillen im Schweineschmalz, bis zu 85 bis 90 Tagen, im Nierenfett bis zu 70 bis 75 Tagen, im Gänseschmalz bis zu 65 bis 70 Tagen, im Schinkenfett bis zu 55 bis 60 Tagen, im

Wurstfett bis zu 40 bis 45 Tagen und in Margarine bis zur Dauer von 30 Tagen.

Tabelle XV. Ölarten.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																				
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75
Rapsöl . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	+	+	+	+	+
Leinöl . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+
Sesamöl .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+	+
Olivenöl .	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
Rüböl . .	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+

(Fortsetzung).

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																				
	80	85	90	95	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260
Rapsöl . .	–	+	+	–	+	–	+	–	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Leinöl . .	+	+	+	–	+	+	+	–	+	–	+	+	+	+	+	+	–	+	–	–	–
Sesamöl .	+	–	+	+	+	+	–	+	+	+	–	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
Olivenöl .																					
Rüböl . .	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–					

Anschließend daran wurde auch die Haltbarkeit der Typhusbazillen in verschiedenen Ölarten einer Prüfung unterzogen. Kommt auch im allgemeinen meist nur das Olivenöl für den menschlichen Genuß in Frage, da es roh in der Küche zum Anrichten von Speisen, Salaten verwendet wird, so war es doch theoretisch von Interesse, ob sich die Typhuskeime in anderen Ölen länger oder kürzer als im Olivenöl lebensfähig hielten. Die Beimpfung geschah hier in anderer Weise, um einen Wasserzusatz zu den Ölen nach Möglichkeit zu vermeiden. Es wurden die Öle zu je 10 ccm serienweise in sterile Reagenzgläser gefüllt, und in diese je eine Nadelspitze einer frischen Typhusagarkultur verrieben. Der Nachweis der Typhuskeime wurde auf die erwähnte doppelte Art vorgenommen. Auffallend ist die geringe Haltbarkeit im untersuchten Olivenöl bis zur Dauer von 4 Tagen (s. Tab. XV) im Gegensatz zu der langen Lebensfähigkeit der Typhusbazillen in den anderen Ölarten. So konnten aus Rüböl noch nach 100 Tagen, aus Rapsöl noch nach 150 Tagen, aus Sesamöl noch nach 200 Tagen und aus Leinöl noch nach 230 Tagen die Typhuskeime herausgezüchtet werden.

Stellen wir das Ergebnis der Haltbarkeitsversuche an diesen heterogensten Kolonialwaren zusammen, so ließen sich Typhusbazillen nachweisen:



1.	Reiner Essig, abgetötet innerhalb		5	Minuten
2.	Kapern	bis zu	20	„
3.	Remouladensauce	„ „	30	„
4.	Essiggurke	„ „	4	Stunden
5.	„Salzgurke“.	„ „	12—20	„
6.	Rollmops	„ „	1— 2	Tagen
7.	Senf	„ „	2	„
8.	Rote saure Rüben	„ „	4	„
9.	Olivenöl	„ „	4	„
10.	Matjeshering	„ „	4— 6	„
11.	Heringslake	„ „	12—14	„
12.	Sardellen	„ „	16	„
13.	Salzhering	„ „	18—20	„
14.	Gestoßener Pfeffer . . .	„ „	20	„
15.	Margarine.	„ „	30	„
16.	Salz	„ „	35	„
17.	Kunsthonig	„ „	40	„
18.	Wurstfett.	„ „	40—45	„
19.	Schinkenfett	„ „	55—60	„
20.	Echter Honig	„ „	60	„
21.	Gänseschmalz	„ „	65—70	„
22.	Nierenfett	„ „	70—75	„
23.	Schweineschmalz	„ „	85—90	„
24.	Rüböl	„ „	100	„
25.	Rapsöl	„ „	150	„
26.	Kaffeebohnen	„ „	180	„
27.	Sesamöl	„ „	200	„
28.	Leinöl	„ „	230	„

Zusammengefaßt ergibt sich, daß die Grenze der Haltbarkeitszeit der Typhusbazillen an diesen untersuchten Nahrungs- und Genußmitteln in erster Linie bestimmt wird durch den Säuregehalt. Je saurer die Nahrungsmittel, um so schneller sterben hinzugesetzte Typhuskeime ab. Bei stark sauren Nahrungsmitteln dürfte also eine Gefahr der Typhusverbreitung ausgeschlossen sein. Weniger schädigend auf die Lebensfähigkeit der Typhusbazillen wirkt der Salzgehalt, der die Typhuskeime erst nach längerer Zeit, 12 bis 20 Tagen, abzutöten imstande ist.

Salzhaltige Nahrungsmittel, Salzheringe usw., können daher sehr wohl bei Verseuchung zu einer Typhusinfektion führen. Olivenöl besitzt im stärkeren Grade als die anderen untersuchten Öle eine bakterizide Kraft



gegenüber Typhusbazillen, und daher ist eine Verschleppung von Typhus durch Olivenöl im allgemeinen nicht zu befürchten.

Auf den übrigen untersuchten Kolonialwaren hält sich der Typhusbacillus bedeutend länger lebensfähig, so daß alle diese Waren Anlaß zu Typhuserkrankungen bei Verseuchung, auch noch nach längerer Zeit, geben können.

VI. Bier.

Über die Haltbarkeit der Typhusbazillen in Bier liegen Untersuchungen vor von Lentz (72), Sachs-Mücke (73) und Surmont und M. Dehon (74).

Lentz (72) stellte gelegentlich einer Typhusepidemie, bei welcher der Verdacht vorlag, daß die Erkrankungen auf den Genuß von Braunbier zurückzuführen seien, Untersuchungen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen im Braunbier an und fand, daß die Typhuskeime sich aus unverdünntem Braunbier 2 Stunden nach der Einsaat nicht mehr herauszüchten ließen. In Verdünnungen des Braunbiers mit Wasser hielten sich Typhusbazillen lebensfähig bis zu 2×24 Stunden, darüber hinaus konnten sie jedoch nicht mehr nachgewiesen werden, selbst nicht in der Verdünnung 1 : 9.

Lentz führt zur Erklärung an, daß auch in den Verdünnungen des Braunbiers noch ununterbrochen eine starke Gärung vor sich geht, welche fortwährend zu einer Neubildung von Säure führt. Diese in statu nascendi auf die Typhusbazillen einwirkenden, geringen Säuremengen schädigen dieselben wahrscheinlich derart, daß sie sich nach mehr als 2×24 Stunden nicht mehr aus den Verdünnungen des Bieres züchten lassen.

Sachs-Mücke (73) untersuchte das Verhalten der Typhusbazillen im Versandbier. Sowohl bei Keller- als bei Zimmertemperatur hielten sich Typhuskeime im Versandbier 2 bis 5 Tage lebensfähig. Surmont und Dehon (74) veröffentlichten 1903 Versuche über die Lebensdauer der Typhusbazillen in zwölf Sorten des in Lille fabrizierten Bieres und stellten fest, daß sich die Bazillen bis zu einer Dauer von 3 Tagen herauszüchten ließen.

Wie aus diesen Untersuchungen hervorgeht, bietet das Braunbier dem Typhusbacillus nur sehr ungünstige Lebensbedingungen, während im Versandbier die Haltbarkeit eine weit größere ist. Es lag nahe, vergleichsweise das Verhalten verschiedener Flaschenversandbiere bezüglich ihrer bakteriziden Wirkung auf künstlich eingesäte Typhusbazillen zu prüfen. Es wurden zwei Versuchsreihen von jeder Biersorte angesetzt, die eine enthielt das betreffende Bier im offenen Erlenmeyerkolben, die andere in den verschlossenen Patentverschlußflaschen. Die Einsaat geschah mit der



Tabelle XVI. Bier.

	Zeitdauer der Beobachtung nach:												
	Stunden					Tagen							
	1	2	4	6	12	1	2	4	6	8	10	12	14
Weißbier:													
a) offen	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−			
b) in Flasche	− (+40 Min. +)	−	−	−	−	−	−	−	−				
Straßburger helles Lagerbier:													
a) offen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
b) in Flasche.	+	+	+	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−
Münchener Unionsbier:													
a) offen	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−
b) in Flasche	+	−	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−	−
Straßburger dunkles Lagerbier:													
a) offen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−	−
b) in Flasche	+	+	+	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−
Ulmer helles Bier:													
a) offen	+	+	+	+	+	+	+	+ (3 Tagen)	+	−	−	−	−
b) in Flasche	+	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−
Kulmbacher Bier (dunkel):													
a) offen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	−
b) in Flasche.	+	+	+	+	−	+	−	+	−	−	−	−	−

erwähnten Kulturabschwemmung im Verhältnis: 1 ccm Abschwemmung zu 1000 ccm Bier. Die nach den betreffenden Zeiten entnommenen Bierproben wurden teils direkt auf Endoplatten verarbeitet, teils zur Anreicherung in die oben erwähnten großen Bouillonröhren gebracht, und diese nach 24-stündiger Bebrütung dann auf Endoplatten verarbeitet. Zur Neutralisation von 100 ccm frisch der Flasche entnommenen Bieres waren erforderlich:

Weißbier	= 9·3 ccm	Normal-NaOH	
Straßburger helles Bier .	= 2·1 ,,	,,	,,
Münchener Unionsbier .	= 2·5 ,,	,,	,,
Straßburger dunkles Bier	= 1·8 ,,	,,	,,
Ulmer helles Bier . . .	= 2·3 ,,	,,	,,
Kulmbacher Bier . . .	= 2·5 ,,	,,	,,

Die Versuche ergaben, daß die Lebensdauer der Typhusbazillen im Bier im allgemeinen nicht über 6 Tage dauert. Die Versuche bestätigen die bereits oben erwähnten Resultate von Sachs-Mücke und Surmont und Dehon. Im einzelnen hielten sich die Typhuskeime bei Beimpfung in der Flasche (s. Tab. XVI):

Im Weißbier	bis zu	40 Minuten
,, Münchener Unionsbier . . .	,, ,,	2 Tagen
,, Straßburger dunklen Bier .	,, ,,	2 ,,
,, Ulmer hellen Bier	,, ,,	3 ,,
,, Straßburger hellen Bier . .	,, ,,	4 ,,
,, Kulmbacher Bier	,, ,,	4 ,,

Bei Offenhaltung:

Im Weißbier	bis zu	1 Stunde
,, Münchener Unionsbier	,, ,,	4 Tagen
,, Straßburger hellen Bier	,, ,,	6 ,,
,, Straßburger dunklen Bier . . .	,, ,,	6 ,,
,, Ulmer Bier	,, ,,	6 ,,
,, Kulmbacher Bier	,, ,,	8 ,,

Muß man nach den vorliegenden und nach den oben erwähnten Resultaten die Möglichkeit zugeben, daß das infizierte Bier innerhalb einer gewissen Frist Typhuserkrankungen verbreiten kann, so erscheint in praxi diese Gefahr als nicht allzugroß. Im allgemeinen werden selbst zahlreiche Keime, wenn sie in das abgefüllte Flaschenbier hineingelangt sind, schon nach 2 bis 4 Tagen abgetötet sein. v. Drigalski hebt mit Recht hervor, daß, selbst wenn man damit rechnet, eine durch die bei Bauhandwerkern leider so häufige Unsitte des Urinierens in die Bierflasche mit typhusbazillen-



haltigem Harn infizierte Flasche vor ihrer erneuten Füllung nicht oder nur ungenügend gespült wird, die Gefahr der Übertragung des Typhus unwahrscheinlich erscheint. Die gründliche Reinigung und Spülung der leeren Bierflaschen in den Brauereien bedingt aber selbst bei ungünstiger Annahme doch wenigstens eine derartige Keimverminderung, daß nach dem Abfüllen diese wenigen Keime durch die in dem Bier vorhandene Säure leicht abgetötet werden.

Anders liegt allerdings die Möglichkeit, wenn das Bier beim Einschenken durch die Hände des Bierschenkers oder Kellners verunreinigt wird, oder wenn die Gläser mit infiziertem Wasser gespült werden. Die kurze Zeit, welche bis zum Genuß des Bieres vergeht, genügt in diesem Falle zur Abtötung hineingelangter Keime nicht. Am ehesten wird es noch beim Weißbier zu erwarten sein.

VII. Wein.

Noch günstiger verhält es sich mit den verschiedenen Weinsorten bezüglich ihrer bakteriziden Kraft gegenüber Typhusbazillen. Eine Reihe experimenteller Prüfungen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen ist in der Literatur angegeben. War es doch schon in früheren Zeiten eine ärztlich allgemein empfohlene Regel, zu Zeiten von Typhusepidemien dem Wasser vor dem Genusse Wein zuzusetzen. Alois Pick (75, 76) untersuchte 1892/93 das Verhalten der Typhusbazillen in verschiedenen Weinsorten. Während unverdünnter weißer und roter Tischwein nach seinen Untersuchungen nicht binnen $^1/_2$ Stunde die Typhuskeime abtötete, ließen sich in gewissen Weinsorten nach 5 Minuten bis 1 Stunde keine Typhusbazillen nachweisen.

E. Bodin (77) fand 1898, daß in Apfelwein eingesäte Typhusbazillen innerhalb 2 bis 18 Stunden durch die vorhandene Säure abgetötet wurden, vorausgesetzt, daß der Säuregehalt nicht unter 2 Promille betrug. War der Säuregehalt geringer, so betrug die Lebensdauer der Typhusbazillen im Apfelwein 3 bis 4 Tage, und bei neutraler Beschaffenheit hielten sich die Keime sogar länger als 20 Tage. Sabrazès und Mercaudier (78) stellten 1907 eine Reihe von Versuchen über die Lebensdauer der Typhusbazillen in verschiedenen Weinsorten an und fanden, daß trotz hoher Keimeinsaat die Typhusbazillen im Weißwein nach 20 Minuten, im Champagner nach 10 Minuten abgetötet waren, während sie sich im Rotwein bis zu 2 Stunden nachweisen ließen. Bei Verdünnungen mit gleichen Teilen Wasser genügten beim Weißwein 6 Stunden, beim Rotwein 12 Stunden zur Vernichtung der künstlich zugesetzten Keime.

E. Fontana (79) kam 1907 bei seinen Nachprüfungen der Resultate Picks und Sabrazès und Mercaudiers zu dem Ergebnis, daß sowohl Weiß- als auch Rotweine im unverdünnten Zustande die Lebensfähigkeit von Typhusbazillen vollständig aufheben. Auch Crescenzi (68) hebt auf Grund seiner Untersuchungen das hohe sterilisierende Vermögen unverdünnter Weine gegenüber Typhusbazillen hervor.

Zu einem in gewisser Hinsicht anderen Resultat gelangte Faranda (61), indem er die Schlußfolgerung zog, daß der Rotwein eine stärker keimtötende Wirkung besitze als der Weißwein. Während nach dem Urteil sämtlicher anderen Untersucher die bakterizide Kraft des Weines abhängig ist in erster Linie allein von seiner Azidität — künstlich neutralisierte Weine zeigen nur noch geringe hemmende Wirkung, und Weinsteinsäure in derselben Konzentration besitzt dieselbe bakterizide Kraft wie der Wein [Fontana (79), Sabrazès und Mercaudier (78)] —, hält Faranda auch den Gehalt an Trockenextrakt für mitbestimmend und die bakterizide Kraft steigernd, und erklärt daraus die von ihm gefundene größere keimtötende Wirkung des Rotweins.

Für unsere Versuche wurden Proben von offenen Faßweinen aus einer elsässischen Weinstube bezogen. Die Beimpfung geschah in analoger Art wie beim Bier mit einer Abschwemmung einer frischen Agarkultur in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 ccm auf 1000 ccm Wein. Die Weine wurden in Erlenmeyerkolben mit lose aufgesetztem Wattepfropfen bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Der Nachweis der Typhusbazillen geschah in derselben Weise, wie oben bei den Versuchen über die Haltbarkeit in Bier näher angegeben wurde. Zur Neutralisation von 100 ccm Wein waren erforderlich:

Weißwein	= 20·4	ccm	Normal-NaOH	
Rotwein.	= 9·5	„	„	„
Federweiß	= 24·1	„	„	„
Tokayer	= 11·9	„	„	„
Apfelwein	= 13·4	„	„	„

Es konnte die hohe bakterizide Kraft der Weine, wie sie von obengenannten Untersuchern bereits hervorgehoben, durchaus bestätigt werden. 30 Minuten nach der Keimeinsaat konnten aus dem Weißwein, Federweiß und Apfelwein keine Typhusbazillen mehr gezüchtet werden. Auch die Behauptung, daß die Weißweine eine stärker bakterizide Wirkung besäßen als die Rotweine [Sabrazès und Mercaudier (78), Munier, Seiler und Roux (80)], ließ sich ebenfalls bei unseren Weinproben insofern

bestätigen, als im Rotwein der Nachweis von Typhusbazillen noch nach 30 Minuten gelang, während im Weißwein zu dieser Zeit bereits die Typhusbazillen abgestorben waren. Im einzelnen hielten sich Typhusbazillen (s. Tab. XVII):

Tabelle XVII. Wein.

	Zeitdauer der Beobachtung nach:									
	Minuten			Stunden						
	15	30	45	1	2	3	4	6	10	24
Elsässer Weißwein	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Elsässer Rotwein	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Federweiß	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Tokayer	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Apfelwein	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Im Weißwein . . . . bis zu 15 Minuten
,, Federweiß . . . . ,, ,, 15 ,,
,, Apfelwein . . . . ,, ,, 15 ,,
,, Rotwein . . . . ,, ,, 30 ,,
,, Tokayer . . . . ,, ,, 30 ,,

Es geht aus diesen und den oben angegebenen Versuchen zur Genüge hervor, daß eine Typhusansteckung durch infizierten Wein nicht in den Grenzen der Möglichkeit liegen dürfte. Sind auch bei der Weinbereitung, der Kelterung, bei unsauberer Handhabung genug Möglichkeiten zur Infizierung mit Typhusbazillen gegeben, so steht doch dem entgegen, daß der Wein meist längere Zeit vor dem Verbrauch lagern muß. Hineingelangte Typhuskeime werden während dieser Zeit sicher abgetötet.

Ebenso wie beim Bier bleibt aber die Möglichkeit bestehen, daß beim Einschenken mit unreinen Händen oder in unreine Gläser Typhuskeime in den Wein gelangen, die vor dem Trinken nicht abgetötet werden.

VIII. Branntwein.

Während die bakterizide Kraft der Bier- und Weinsorten in erster Linie von ihrer Azidität abhängig ist, wird sie bei Kognak und Branntweinsorten durch den Alkoholgehalt bestimmt. Alle Untersucher, die das Verhalten der Typhusbazillen in verschiedenen Branntweinsorten prüften, fanden nach bereits kurzer Zeit eine völlige Abtötung der hinzugesetzten Typhuskeime. Nach Alois Pick (75, 76) gingen Typhusbazillen in unverdünntem Kornbranntwein innerhalb 5 Minuten zugrunde, bei Ver-



dünnung mit Wasser zu gleichen Teilen ließen sich Typhusbazillen noch nach 30 Minuten nachweisen. Fontana (79) und Faranda (61) heben die stark bakterizide Kraft verschiedener Kognaksorten hervor, die sich stärker erwies als die der gewöhnlichen Tisch- und Flaschenweine.

Tabelle XVIII. Branntwein.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Minuten:							
	5	10	15	20	30	40	50	60
Kirsch	–	–	–	–	–	–	–	–
Zwetsch	–	–	–	–	–	–	–	–
Treber	+	+	+	–	–	–	–	–

Drei Sorten von billigem Branntwein, die in hiesiger Gegend allgemein von der breiten Masse der Bevölkerung genossen werden, sind von uns auf ihre bakterizide Kraft bezüglich hinzugesetzter Typhusbazillen geprüft worden. Die Beimpfung, die Aufbewahrung der Proben, der Nachweis der Typhusbazillen geschah in derselben Weise, wie oben bei den Versuchen über die Haltbarkeit in Wein und Bier näher angegeben wurde. Die Versuche ergaben, daß die Typhuskeime in kurzer Zeit abgetötet wurden. So konnten im Kirsch- und Zwetschbranntwein bereits nach 5 Minuten keine Typhusbazillen mehr nachgewiesen werden (s. Tab. XIII). Sie hielten sich nur im Treber, einem billigen, aus den Traubenresten hergestellten und weniger alkoholhaltigen Schnaps, bis zur Dauer von 15 Minuten — darüber hinaus gelang der Nachweis nicht mehr. Eine Übertragung von Typhuskeimen im Branntwein erscheint somit völlig ausgeschlossen. Beim Einschenken mit infizierten Händen und in unreine Gläser ist eine Infektion wohl möglich, da der Genuß des Schnapses im allgemeinen sofort nach dem Einschenken erfolgt.

IX. Zigarren und Kautabak.

Untersuchungen über die Haltbarkeit der Typhusbazillen an Zigarren und Kautabak sind, soweit mir die Literatur zugänglich war, noch nicht angestellt worden. Einige Untersucher haben sich mit der Frage der Wirkung des Tabakrauches auf die Entwicklungsfähigkeit pathogener Bakterien beschäftigt. So fand Tassinari (81), daß die Entwicklung von Cholerabakterien durch den Tabakrauch jeder beliebigen Sorte absolut verhindert wurde, während andere pathogene Bakterien der Einwirkung des Tabakrauches mehr oder weniger widerstanden, und zwar in folgender



Reihenfolge: 1. Typhusbazillen, 2. Milzbrandbazillen, 3. Staphylococc. pyog. aureus, 4. Milzbrandsporen. Dagegen fand Dunon (82) den Tabakrauch ohne jeden Einfluß auf die Entwicklung des Bacillus typhi, und Falkenberg (83) stellte fest, daß in wässeriger 1prozentiger Nikotinlösung sich die Typhusbazillen lange lebensfähig und beweglich erhielten.

Abgesehen von der Frage der Einwirkung des Tabakrauches ist aber auch die Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen an Zigarren und Kautabak nicht ohne praktische Bedeutung. Bei der Herstellung der Zigarren kommt die Hand des Arbeiters oder der Arbeiterin in innigste Berührung mit dem Material, besonders das Deckblatt und die Spitze erfordern eine ganze Reihe Handgriffe, bei denen es sehr leicht möglich erscheint, daß Typhuskeime am Zigarrendeckblatt haften bleiben. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, daß die Zigarren und die Kautabakstückchen frei in je einem großen Reagenzglase aufgehängt und im zerstreuten Tageslicht aufbewahrt wurden. Die Beimpfung geschah mit je einer Öse (5 mg) einer Abschwemmung einer frischen Typhusagarkultur mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Der Nachweis der Typhusbazillen gelang am besten durch ein 5 Minuten langes Schütteln der betreffenden Zigarren oder Kautabakstücke in großen Bouillonröhren und durch Verarbeiten der Bouillon nach 24stündiger Bebrütung auf Endo- und Malachitgrünplatten. Die Abstrichmethode lieferte bei dem spröden Material nur ganz unsichere Resultate.

Tabelle XIX. Zigarren.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:																		
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65
I. Vorstenlandenzigarre .	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	−	+	−	−	−	−	−	−	−
II. Brasilzigarre	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−
Zigarrenstummel I . . .	+	+	+	−	−	−	−	−	−										
Zigarrenstummel II . . .	+	−	+	−	−	−	−	−	−										

Es hielten sich die Typhusbazillen (s. Tab. XIX) auf Vorstenlandenzigarren angetrocknet 30 Tage lebensfähig, auf Brasilzigarren ließen sie sich nach 25 Tagen nicht mehr nachweisen. Auf halbgerauchten Zigarren, deren Mundende ziemlich zerkaut war, konnten die Typhuskeime, wenn sie auf das feuchte, zerkaute Zigarrenende geimpft wurden, in zwei Proben bis zu 6 Tagen nachgewiesen werden. Die lange Haltbarkeit der Typhusbazillen an Zigarren läßt sich mit der bekannten Zählebigkeit und Widerstandsfähigkeit der Typhuskeime gegen Trocknung erklären. Die häufig etwas saure Reaktion der Tabakblätter, die Wernicke (84) und Fried-

rich (62) bei ihren Untersuchungen über das Verhalten der Cholerabakterien an Zigarren als wirksam für ein schnelles Absterben fanden, dürfte zu gering sein, um den weit widerstandsfähigeren Typhusbacillus in seiner Lebensfähigkeit zu schädigen.

Tabelle XX. Kautabak.

	Zeitdauer der Beobachtung nach Tagen:													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18
Deutscher Kautabak (I. Probe)	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Deutscher Kautabak (II. Probe)	+	+	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–
Amerikan. Kautabak (I. Probe)	+	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Amerikan. Kautabak (II. Probe)	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Zur Prüfung des Verhaltens der Typhusbazillen an Kautabak wurden Versuchsreihen mit je zwei Proben Kautabak angestellt. Einmal von jenem bekannten deutschen, schwarzen Kautabak in Rollenform, sodann von einer gelben, viereckig gepreßten sogenannten amerikanischen Sorte, die beide in hiesigen Geschäften als Handelsware vorrätig gehalten wurden. Von beiden Sorten wurden je zwei Versuchsreihen angesetzt in derselben Weise wie bei den Zigarren, und als Ergebnis gefunden (s. Tab. XX), daß die Typhusbazillen sich am amerikanischen Kautabak 4 bis 5 Tage lebensfähig hielten, während sie am deutschen Kautabak nach 4 bis 6 Tagen abgestorben waren. Es bietet also der Kautabak weniger günstige Bedingungen bezüglich der Haltbarkeit angetrockneter Typhuskeime als die Zigarren. Vielleicht dürfte als Grund für das schnelle Absterben jene bekannte Durchtränkung des Kautabaks mit der sogenannten Beize anzuführen sein, die neben Anis, Fenchel und Wacholder auch Glyzerin enthält, um das schnelle Austrocknen zu verhindern.

Außerdem spielt auch wohl beim Kautabak die Konkurrenz mit anderen Begleitbakterien eine gewisse Rolle, da auf den Endoplatten stets eine große Zahl Schimmelpilze und andere Bakterien aufgingen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß eine Typhusverschleppung durch Zigarren möglich ist. Die Infizierung kann dabei sowohl bei der Herstellung als auch bei dem Einzelverkauf im Laden erfolgen. Der Einwand, daß Zigarren vor dem Gebrauch zur Trocknung erst eine gewisse Zeit lagern müssen, ist richtig, doch dürfte in vielen Fällen die Zigarre bereits nach 3 Wochen zum Verkauf gelangen, ja in vielen Fabriken gehen die Zigarren bei künstlicher Trocknung bereits nach 8 Tagen an die Verkaufsläden ab. Es sollten daher Bazillenträger von der Beschäftigung



als Zigarrenarbeiter in einer Fabrik ferngehalten werden. Die ausschließliche Handarbeit und die mit ziemlich vielen Handgriffen verbundene Herstellung des Deckblattes und der Spitze bedingen bei Beschäftigung von Bazillenträgern eine schwere Gefahr. Man könnte einwenden, daß die Gefahr wohl nicht so groß ist, da einschlägige Tatsachen von Übertragungen durch Zigarren nicht berichtet sind; indessen ist zu bedenken, daß es in fast allen Fällen unmöglich sein wird, die Infektionsquelle, selbst wenn sie durch infizierte Zigarren geschehen sein sollte, bei dem ausgedehnten Handverkauf gerade dieses Artikels zu ermitteln.

Zusammenfassung.

1. Bei Yoghurtbereitung aus infizierter Rohmilch gehen die Typhusbazillen innerhalb 24 Stunden zugrunde.

2. An ausgereiftem Käse beträgt die Lebensdauer der Typhusbazillen durchschnittlich 10 bis 14 Tage.

3. Alle Fettarten, Butter, Margarine sind geeignet, unter Umständen bei Infizierung Typhus zu verschleppen.

4. An Obst und Rohgemüse halten sich Typhusbazillen so lange, bis diese Waren für den menschlichen Genuß als völlig verdorben zu bezeichnen sind. Obst und Rohgemüse sind ein Hauptvehikel zur Typhusverschleppung.

5. An rohem Rindfleische halten sich Typhuskeime bis zu 12 Tagen. An Speck 80 bis 85 Tage.

6. Olivenöl kommt für Typhusverschleppung nur wenig in Betracht. Typhusbazillen halten sich im Olivenöl nur bis zu 4 Tagen.

7. Reiner Essig, Wein und Branntwein sind gegenüber Typhusbazillen bakterizid. In Essigverdünnungen halten sich Typhusbazillen lange, so daß eine Desinfektion verseuchten Gemüses bei den in der Küche üblichen Essigverdünnungen in praktisch brauchbarer Weise nicht stattfindet.

8. Alle sauren Kolonialwaren (sauer eingelegte Früchte, Fische, saure Saucen) sind für die Typhusverbreitung wenig gefährlich. Dagegen kann eine Typhusverschleppung durch andere Kolonialwaren, insbesondere Zucker, Schokolade, Bonbon und salzhaltige Fischkonserven erfolgen.

9. Im Bier halten sich Typhusbazillen nur wenige Tage (2 bis 4 Tage).

10. An Zigarren halten sich Typhusbazillen bis zu 4 Wochen lebensfähig, am Kautabak sind sie nach 4 bis 6 Tagen abgestorben.

11. Eine Infektion mit Typhusbazillen ist auch bei Wein und Branntwein beim Einschenken möglich.



Literaturverzeichnis.

1. Frosch, zitiert nach v. Drigalski: Übertragungsweise der Typhusbazillen von Mensch auf Mensch. Denkschrift der Typhusbekämpfung. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XLI.

2. Klinger, *Ebenda.*

3. Fornet, Statistisches über den Typhus und die Typhusbekämpfung im Südwesten des Reiches. Denkschrift der Typhusbekämpfung. *Ebenda.* Bd. XLI.

4. Kayser, Über die Art der Typhusausbreitung in einer Stadt. *Münchener med. Wochenschrift.* 1909.

5. E. Levy und Wieber, Bazillenträger und Disposition am Beispiel des Abdominaltyphus. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XLIII. S. 419.

6. M. Ficker, Über Lebensdauer und Absterben von pathogenen Keimen. *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXIX. Hft. 1.

7. Derselbe, Über die Resistenz von Bakterien gegenüber dem Trocknen. *Ebenda.* 1909. Bd. LIX.

8. Gaillard, De l'influence de la lumière sur les microorganismes. *Ebenda.* Bd. VI.

9. Jannowski, Zur Biologie der Typhusbazillen. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1890. Orig. Bd. VIII.

10. Buchner, Über den Einfluß des Lichts auf Bakterien. *Ebenda.* 1892. Orig. Bd. XII.

11. Dieudonné, Beiträge zur Beurteilung des Lichts auf Bakterien. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1894. Bd. IX.

12. Billings and Peekham, The influence of certain agents in destroying the vitability of the typhoid and of the colon bacillus. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1895. Bd. XI.

13. Hecker und Otto, Die Typhusepidemie im X. Armeekorps während des Sommers 1909. *Deutsche militärärztliche Zeitschrift.* 1909. H. 22.

14. Almquist, Einige Erfahrungen über Verschleppung von Typhusgift durch Milch. *Diese Zeitschrift.* Bd. VIII.

15. Schmidt, Milch, die Quelle einer Typhusepidemie. *Dissertation.* Halle 1893.

16. Pfuhl, Beitrag zur Lehre von der Übertragung des Typhus durch Milch. *Festschrift zum Stiftungsfest des Friedrich-Wilhelm-Instituts.* 1895.

17. Schlegtendal, Die Bedeutung der Molkereien für die Verbreitung des Unterleibstyphus. *Deutsche Vierteljahrsschrift f. öffentl. Gesundheitspflege.* Bd. LII.

18. Behla, Die Sammelmolkereien als Typhusverbreiter. *Klin. Jahrbuch.* 1902.

19. Nesemann, *Med. Klinik.* 1905. Nr. 14.

20. Petschull, *Klin. Jahrbuch.* Bd. XIV.

21. Kayser, Milch und Typhusbazillenträger. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1906. Bd. XXIV.



22. Kossel, Zur Verbreitung des Typhus durch Bazillenträger. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1907. Nr. 39.

23. Scheller, *Centralblatt f. Bakteriologie.* Orig. Bd. XLVI.

24. Mandelbaum, Zur Typhusfrage in München. *Münchener med. Wochenschrift.* 1908.

25. v. Drigalski, Übertragungsweise der Typhusbazillen von Mensch auf Mensch. Denkschrift der Typhusbekämpfung. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XLI.

26. Seitz, *Bakteriologische Studien zur Typhusätiologie.* München 1886. Zit. nach Bassenge.

27. Hesse, Unsere Nahrungsmittel als Nährboden für Typhus und Cholera. *Diese Zeitschrift.* 1889. Bd. V.

28. Bolley and Field, Bacillus typhi in milk and butter. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Abt. II. Bd. IV.

29. Heim, Über das Verhalten der Krankheitserreger der Cholera, des Unterleibstyphus und der Tuberkulose in Milch, Butter, Molken und Käse. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1889. Bd. V.

30. Lazarus, Die Wirkungsweise der gebräuchlichen Mittel zur Konservierung der Milch. *Diese Zeitschrift.* 1890. Bd. VIII.

31. Pfuhl, Vergleichende Untersuchungen über die Haltbarkeit der Ruhrbazillen und der Typhusbazillen außerhalb des menschlichen Körpers. *Ebenda* 1902. Bd. XL.

32. Bassenge, Über das Verhalten der Typhusbazillen in der Milch und deren Produkten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 38—39.

33. Fränkel und Kister, Über Typhusbazillen in der Buttermilch. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 7.

34. Gotschlich, Allgemeine Morphologie und Biologie der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermanns *Handbuch.*

35. Rubinstein, Über das Verhalten einiger pathogener Bakterien in der Buttermilch. *Archiv f. Kinderheilkunde.* Bd. XXXV. H. 3—6.

36. Lemmin, Die Typhusbazillen in der Butter und in der Buttermilch. *Milchw. Centralblatt.* Bd. II. Ref. Kochs *Jahresbericht.* Bd. XVII.

37. Broers, Typhusbazillen in Milch und Buttermilch. Ref. *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. S. 329.

38. L. Rabinowitsch, Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Bd. XXXIV.

39. Bruck, Experimentelle Beiträge zur Frage der Typhusverbreitung durch Butter. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 26.

40. Reitz, Weitere bakteriologische Untersuchungen mit der Stuttgarter Markt- und Handelsbutter. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1906. Abt. II. Bd. XVI.

41. Laser, Über das Verhalten von Typhusbazillen, Cholerabakterien und Tuberkelbazillen in der Butter. *Diese Zeitschrift.* 1891. Bd. X.

42. Rowland, Cheese and butter as possible carriers of the typhoid and cholerainfection. *British med. Journ.* 1895. p. 1799. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1895. Bd. XI.

43. Über Typhusverbreitung durch Butter und Käse. Gutachten. *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen.* 1911. Bd. XLI. H. 1.

44. Bergey, The isolation of Bacillus typhosus from butter. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1912. Bd. LI.

45. Broers und ten Sande, Tuberkel- und Typhusbazillen im Kefir. Ref. *Hyg. Rundschau.* 1907.

46. Rembold, Die Verbreitung des Typhus durch Milch. *Med. Correspondenzblatt des Württemb. ärztl. Landesvereins.* 1902. Nr. 39—40. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XXXIII.

47. E. Levy und Kayser, Über die Lebensdauer von Typhusbazillen, die im Stuhl entleert wurden. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXIII.

48. B. Ehrlich, Die Reinigung des Obstes vor dem Genuß. *Archiv f. Hygiene.* 1901. Bd. XLI.

49. Sartory et Filassier, Les fruits porteurs de microbes. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1901. Abt. I. Bd. XLVII.

50. Ressel, Über fäkale Verunreinigung auf Obst und Gemüse. *Dissertation.* Berlin 1907.

51. Newmann, zit. nach Kutscher in Kolle-Wassermanns *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen.*

52. Clauditz, Typhus und Pflanzen. *Hyg. Rundschau.* 1904. Nr. 18.

53. Flügge, *Grundriß der Hygiene.* 5. Aufl.

54. Alfonso Bormans, L'ileotifo in Turino. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XLIII.

55. Grancher et Dechamps, Recherches sur le bacille typhique dans le sol. *Arch. de méd. expériment. et d'anat. path.* Vol. I. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1889. Bd. V.

56. Fazio, Concorrenza vitale fra i batteri della potre fazione e quelli del carbonchio e del tifo. *Rivista internat. d'Igiene.* 1890. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1890. Bd. VI.

57. Remlinger und Nouri, Les microbes pathogènes du sol peuvent-ils être entrainés à la surface des végétaux. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* 1910. T. LXVIII. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1910. Abt. I. Bd. XLVI.

58. Lominsky, Über den Parasitismus einiger pathogener Mikroorganismen auf lebenden Pflanzen (russisch). *Wratsch.* 1890. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1890. Bd. VI.

59. Russel, Bacteria in their relation to vegetable tissue. *Dissertation.* Baltimore. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1894. Bd. XV.

60. Celli, Delle nostre sostanze alimentari considerate come terreno di cultura di germi patogeni. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1889. Bd. V.

61. Faranda, Contributo all' azione battericida di alcune bevaude e succhi di frutta. *Annali d'Igiene speriment.* 1908. Vol. XVIII. Nuova Ser. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XLIII.

62. Friedrich, Beiträge zum Verhalten der Cholerabakterien auf Nahrungs- und Genußmitteln. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1893. Bd. VIII.

63. Maurel, Existence et survivance des microorganismes à la surface des patisseries et des sucreries exposées à l'air libre dans les rues et sur les places publiques. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* 1910. T. LXIX. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XLIX.

64. Georg Mayer, Über Typhus, Paratyphus und deren Bekämpfung. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Orig. Bd. LIII.

65. Hirschbruch und Marggraf, Zur Frage der Haltbarkeit der Typhusbazillen auf verschiedenen Fleischarten. *Arb.a.d.Kaiserl.Ges.-Amte.* 1913. Bd. XLIV.



66. Maurel, Survivance du colibacille et du bacille d'Eberth sur les charcuteries. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* 1910. T. LXIX. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XLIX.

67. Kurpjuweit, Über Lebensfähigkeit von Bakterien in Öl. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXIII.

68. Crescenzi, Sulla resistenza del bacillo del tifo nel gelasi, nel vino ed in altri alimenti acidi. *Acad. Med. fis. Fiorent. Leduta.* 20. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1907.

69. Forster, Über die Einwirkung gesättigter Kochsalzlösungen auf pathogene Bakterien. *Münchener med. Wochenschrift.* 1889. Nr. 29.

70. Stadler, Über die Einwirkung von Kochsalz auf Bakterien, die bei den sogenannten Fleischvergiftungen eine Rolle spielen. *Archiv f. Hygiene.* Bd. XXXV. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* Bd. XIV.

71. Weichel, Über die Einwirkung von Kochsalz auf Bakterien aus der Gruppe der Fleischvergiftungserreger. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1910. Bd. XXXIV.

72. Lentz, Untersuchungen über die Lebensfähigkeit von Typhusbazillen in Braunbier. *Klin. Jahrbuch.* 1903. Bd. XI.

73. Sachs-Mücke, Über die Möglichkeit der Übertragung des Typhus durch Flaschenbier und Bierflaschen. *Ebenda.* 1907. Bd. XVIII.

74. Surmont et Dehon, Durée de la vie du bacille d'Eberth dans la bière de Lille et action bactéricide de cette boisson sur ce microbe. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1903.

75. Alois Pick, Über den Einfluß des Weines auf die Entwicklung der Typhus- und Cholerabazillen. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1892. Abt. I. Bd. XII.

76. Derselbe, Über die Einwirkung von Wein und Bier, sowie einiger organischer Säuren auf die Cholera- und Typhusbakterien. *Archiv f. Hyg.* 1893. Bd. XIX.

77. E. Bodin, Sur la conservation du bacille typhique dans le cidre. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898. T. XII. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* Bd. XIV.

78. Sabrazès et Mercaudier, Action du vin sur le bacille d'Eberth. *Ebenda.* T. XXI. Ref. *Ebenda.* 1907.

79. Fontana, Influenza inibitrice dei vini e degli zuccheri sull bacillo tifico e sull colibacillo. Ref. *Ebenda.* 1907.

80. Munier, Seiler und Roux, Über die desinfizierende Wirkung des Weins und alkoholischer Getränke. Ref. *Centralblatt f. Bakteriologie.* Abt. I. Bd. XLVI.

81. Tassinari, Experimentaluntersuchungen über die Wirkung des Tabakrauches auf die Mikroorganismen im allgemeinen und im besonderen auf die krankheitserregenden. Ref. *Ebenda.* 1888. Bd. IV. u. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* 1891. Bd. VII.

82. Dunon, Action of tobacco smoke upon certain microbes of the mouth. *Presse méd.* 1902.

83. Falkenberg, Tabak und Bakterien (russisch). *Wratsch.* 1891. Ref. Baumgartens *Jahresbericht.* Bd. VII.

84. Wernicke, Bemerkungen über das Verhalten der Kommabazillen der Cholera asiatica in Berührung mit Tabaksblättern und Zigarren. *Hyg. Rundschau.* 1892. Nr. 21.



Beiträge zur Frage der Beurteilung der Tagesbeleuchtung von Arbeitsplätzen, nebst Vorarbeiten für einen kombinierten Raumwinkel- und Relativhelligkeitsmesser.[1]

Von

Privatdozent Dr. med. **A. Korff-Petersen** und Dr. jur. et med. **G. Wagner**,
Assistenten an den Hygienischen Instituten der Kgl. Universitäten zu Berlin bzw. Kiel.

Die Beurteilung der Tageslichtbeleuchtung unter hygienischen Gesichtspunkten hat in erster Linie die Frage zu beantworten, ob ein gegebener Arbeitsplatz zu jeder Zeit der Benutzung — also auch unter den ungünstigsten Bedingungen der Himmelshelligkeit — die notwendige Mindestmenge an Licht erhält.

Als H. Cohn und L. Weber zuerst an die Beantwortung dieser Frage herantraten, suchten sie die notwendigen Unterlagen in der Weise zu gewinnen, daß sie die Beleuchtungsstärke der einzelnen Plätze unmittelbar mit dem Weber schen Milchglasphotometer bestimmten. Da derartige Messungen nur Augenblickswerte liefern, die bei den großen Schwankungen der Himmelshelligkeit erst nach zahlreichen Wiederholungen zu verschiedenen Jahreszeiten und unter verschiedenen Witterungsverhältnissen, sowie zu verschiedenen Tagesstunden die Belichtungsgüte des betreffenden Platzes zu bewerten gestatten, mußten sie durch gleichzeitige Messung der Himmelshelligkeit ergänzt werden.

Zur Vereinfachung suchte man die Größe gewisser, möglichst unabänderlicher Faktoren zu bestimmen, die in ihrer Gesamtheit die Lichtgüte eines

[1] Die Arbeit wurde im Hygienischen Institut der Universität Berlin (Direktor: Geh.-Rat Flügge) begonnen und während des gemeinschaftlichen Kommandos zur Hygienisch-chemischen Untersuchungsstelle des Sanitätsamtes in Kiel vollendet.

Die Instrumente wurden uns zum Teil vom Hygienischen Institut, zum Teil auch vom Physikalischen Institut in Kiel (Abtlg. f. atmosph. Physik, Leiter: Geh.-Rat L. Weber) zur Verfügung gestellt.

Platzes bedingen. Man zerlegte zu diesem Zwecke die Beleuchtungsstärke B und kam zu dem Produkte:

$$B = (R + D) . H .$$

Hierin bedeutet H die Helligkeit des Himmels, R den reduzierten Raumwinkel und D einen Koeffizienten, der von der Stärke des Reflexes abhängig ist, welcher von den Zimmerwänden und etwaigen den Fenstern vorgelagerten geeigneten Flächen, z. B. hellfarbigen Mauern ausgeht. In diesem Ausdruck ist R völlig konstant, während D in mäßigen Grenzen schwankt. Den Teil D konnte man bei den meisten Plätzen um so eher vernachlässigen, je größer der Teil R war.

Auf Grund dieser Überlegung konstruierte L. Weber[1] seinen bekannten Raumwinkelmesser, der seither weite Verbreitung gefunden hat. Die theoretischen Grundlagen dieses Gerätes, auf die einzugehen hier zu weit führen würde, sind zuerst von Mehmke[2] und später von Moritz[3] einer Kritik unterzogen worden, die ergab, daß die erhaltenen Werte etwas zu groß ausfallen müssen, falls man nicht bei größerem R die von Weber angegebenen Vorschriften zur Vermeidung dieser Ungenauigkeit beachtet. Dies gab Veranlassung zur Konstruktion zweier anderer Raumwinkelmesser, die den Ergebnissen dieser Kritik Rechnung trugen. Zuerst entwarf Moritz[3] einen Apparat, der auf dem Gedanken fußt, die Projektion des auf eine „Maßkugel" übertragenen Himmelsstückes auf die Ebene zeichnerisch festzuhalten. Diese Projektion gibt nämlich ein Maß für den reduzierten Raumwinkel unter Berücksichtigung aller, unendlich vielen Elevationswinkel, während Webers Raumwinkelmesser nur einen mittleren Elevationswinkel berücksichtigt; hierauf wird später noch näher eingegangen werden. Eine Beschreibung dieses Apparates — in der von Weber abgeänderten Form — findet sich in Band LXVIII dieser Zeitschrift in einer Arbeit von K. Franz. Später hat dann Pleier[4] einen Apparat angegeben, der ebenfalls in dieser Zeitschrift (Bd. LXXVIII) von Franz beschrieben worden ist. Das vom Platze aus sichtbare Himmelsstück wird hier mittels einer Lochkamera photographisch aufgenommen. Unmittelbar vor der lichtempfindlichen Platte ist in den Strahlengang als Raster ein Diapositiv mit einer Netzteilung eingeschaltet; die einzelnen Maschen dieses Netzes sind von Pleier so konstruiert, daß sie reduzierten Quadratgraden entsprechen.

---

[1] *Zeitschr. f. Instrumentenkunde.* 1884. Bd. IV.

[2] *Zeitschr. f. Math. u. Phys.* 1893. Bd. XLIX.

[3] *Klin. Jahrb.* 1905. Bd. XIV.

[4] *Zeitschr. f. Schulges.* Bd. XXII.

Weiterhin zeigten dann Gillert[1], Erismann[2] u. a., daß der Faktor D — also das reflektierte Licht — für viele Plätze doch eine wesentlich größere Rolle spielt, als man bis dahin angenommen hatte. Brillmann[3] berechnete, daß das reflektierte Licht für gute Fensterplätze etwa 5 Proz. von RH, für mittlere Plätze sogar 10 Proz. beträgt.[4] Für Plätze mit $R = O$ wird $D / R = \infty$. Nach dem Vorgange Thorners[5] ist man deswegen dazu übergegangen, das Verhältnis der Flächenhelligkeit des beleuchtenden Himmelsstückes — ausgedrückt durch die numerische Apertur einer Linse — zu der des Arbeitsplatzes zu bestimmen und als Maß für die Lichtgüte des Platzes zu benutzen. Dieses Verhältnis ist in weiten Grenzen konstant. Es ist abhängig von drei unveränderlichen Größen: 1. der Größe des Himmelsstücks, 2. von dessen Elevation, 3. von der Größe des Bruchteils des reflektierten Lichtes.[9] Die stark schwankende Helligkeit des Himmels beeinflußt Zähler und Nenner dieser Proportion nach Thorners Annahme ungefähr gleichmäßig. Die Thornerschen Grundsätze sind in der Konstruktion zweier Meßapparate praktisch zum Ausdruck gekommen: im Thornerschen Beleuchtungsprüfer und im Weberschen Relativphotometer.[6]

Wenn auch die Bedeutung der Raumwinkelmessung durch die Konstruktion der genannten beiden Apparate eine erhebliche Einschränkung erfahren hat, da es nunmehr möglich wurde, das reflektierte Licht bei der Beurteilung der Belichtungsgüte mit zu berücksichtigen, so dürfte sie damit doch nicht überflüssig geworden sein. Während nämlich der Raumwinkel R für jeden Platz eine genau definierte, von der jeweiligen Himmelshelligkeit unabhängige Größe ist, erscheint der Ausdruck $R + D$ nur für den Fall einer gleichmäßigen Verteilung der Himmelshelligkeit, insbesondere also für gleichen Sonnenort genau definiert. Seine Größe ändert sich bei eintretender Ungleichmäßigkeit derselben, sowie beim Vorkommen besonderer Verhältnisse (Schneefall, Besonnung gegenüberliegender Wände usw.).[7, 8, 9] Diese Apparate nähern sich also, wie Flügge[10] sich ausdrückt,

---

[1] *Diese Zeitschrift.* 1892. Bd. XII.

[2] *Arch. f. Hyg.* 1893. Bd. XVII.

[3] *Dissert. Phil.* Kiel 1904.

[4] Diese Angaben Brillmanns bedürfen allerdings wohl einer gewissen Berichtigung, da der Raumwinkelmesser, mit dem Brillmann seine Messungen machte, wie wir bei einer Prüfung fanden, nicht ganz richtige Werte liefert.

[5] *Hyg. Rundschau.* 1904. Bd. XIV.

[6] *Schriften des Naturwissenschaftl. Vereins f. Schleswig-Holstein.* Bd. XV.

[7] Weber, *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXIX.

[8] Franz, *Ebenda.* Bd. LXXVIII.

[9] Reichenbach, Weyls *Handb. der Hygiene.* 2. Aufl. Bd. IV. S. 139.

[10] *Grundriß der Hygiene.* 7. Aufl.

den Momentanbestimmungen dienenden Instrumenten. Wenn nun L. Weber[1] meint, daß mit der Konstruktion seines Relativphotometers die Tageslichtmessung zu einem gewissen Abschluß gelangt sei, so können wir dem insofern durchaus zustimmen, als mit der Schaffung dieses Gerätes die Grundlage für die exakte Bestimmung der Belichtungsgüte unter Berücksichtigung aller in Frage kommenden Faktoren geboten wird. Erst, wenn man weitergehend eine Trennung der beiden in B steckenden Teile R und D vorzunehmen beabsichtigt, wird sich eine neue Untersuchungsreihe anschließen müssen, die erst dann als abgeschlossen gelten kann, wenn es gelingt, für einen nicht zu unterschreitenden Mindestwert von R ein zugehöriges Minimum für D zu finden. Vermutlich wird man die alte Cohnsche Forderung, daß ein einwandfreier Arbeitsplatz einen Raumwinkel von mindestens 50 Quadratgraden haben muß, nicht mehr in den Fällen aufrecht erhalten können, wo günstige Reflexionsverhältnisse vorliegen; ein gewisses Minimum für R wird man aber unter allen Umständen fordern müssen, da das reflektierte Licht doch ein zu unsicherer Faktor ist. Es werden mithin ausgedehnte Messungen der Art nötig sein, daß festgestellt wird, in welchen Grenzen bei verschieden großen Raumwinkeln die wechselnde Himmelshelligkeit und die Schwankungen der meteorologischen Verhältnisse das reflektierte Licht beeinflussen. Auf diese Weise dürfte ein Grenzwert auffindbar sein, unter den der Raumwinkel nicht hinabgehen darf, ohne daß Gefahr besteht, daß unter ungünstigen Reflexionsverhältnissen das Licht sich als unzureichend erweist.

Zu ähnlichen Forderungen kommt E. Krombholz[2], wenn er ausführt, daß stets neben der Bestimmung des „Beleuchtungsquotienten“ die Ermittlung des reduzierten Raumwinkels als Maß des direkt einfallenden Lichtes von ausschlaggebender Bedeutung sein müsse, da erst die Kenntnis dieses Wertes es ermögliche, das Verhältnis des vom Himmel direkt zuströmenden zu der Menge des reflektierten Lichtes und damit den Anteil beider Lichtarten an der Gesamtbeleuchtung zu ermitteln.

Untersuchungen über die Schwankungen des reflektierten Lichtes bei verschieden großem Raumwinkel.

Um festzustellen, welchen Umfang die Schwankungen der relativen Platzhelligkeit bei verschieden großem Raumwinkel annehmen können, haben wir einige Messungen mit dem Weberschen Relativphotometer am selben Platze, aber unter jeweils nach Tageszeit und Bewölkung

[1] Weber, a. a. O.

[2] *Zeitschr. f. öffentl. Gesundheitspflege.* Bd. III. Wien 1915.



veränderten Bedingungen vorgenommen. Diese Untersuchungen konnten der widrigen Zeitumstände wegen nur tastende sein; sie gestatten aber doch schon, einige nicht unwesentliche Schlüsse zu ziehen. Die Ergebnisse unserer Messungen sind auszugsweise in nachstehender Tabelle

Tabelle I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Platz-Nr.	Reduzierter Raumwinkel in Quadratgraden	Datum des Versuchs	Uhrzeit (Sommerzeit)	Wetter	Bemerkung über die Besonnung reflektierender Flächen	n	$f(n)$	$\frac{B}{H} = f(n)k$
1	95	24 7.	5^h 15′ nachm.	4	Keine Besonnung	3·7	45	0·005661
	95	24. 7.	5 45 „	3	„ „	3·8	35	0·004403
	95	24. 7.	8 30 „	2	Gegenüberliegende Mauern besonnt	3·8	35	0·004403
	95	25. 7.	9 45 vorm.	4	Keine Besonnung	3·8	35	0·004403
	95	25. 7.	2 30 nachm.	1	Gegenüberliegende Mauern besonnt	3·7	45	0·005661
2	31	24. 7.	5 15 nachm.	4	Keine Besonnung	3·9	25	0·003245
	31	24. 7.	5 45 „	3	„ „	3·9	25	0·003245
	31	24. 7.	8 30 „	2	Gegenüberliegende Mauern besonnt	4·0	22	0·002768
	31	25. 7.	9 50 vorm.	4	Keine Besonnung	4·0	22	0·002768
	31	25. 7.	2 30 nachm.	1	Gegenüberliegende Mauern besonnt	4·0	22	0·002768
3	18	27. 4.	7 vorm.	1	Keine Besonnung	3·6	53	0·006667
	18	27. 4.	9 15 „	0	„ „	4·0	22	0·002768
	18	27. 4.	10 15 „	0	„ „	4·05	20	0·002516
	18	27. 4.	2 30 nachm.	0	Linke Innenwand besonnt	3·5	58	0·007296
	18	29. 4.	8 45 vorm.	0	Keine Besonnung	4·0	22	0·002768
	18	29. 4.	2 30 nachm.	0	Linke Innenwand besonnt	3·6	53	0·006667
	18	29. 4.	4 15 „	0	Gegenüberliegendes Dach besonnt	4·0	22	0·002768
	18	3. 5.	9 vorm.	4	Keine Besonnung	4·22	10	0·001258
	18	3. 5.	10 „	5	„ „	4·17	12	0·001518
	18	3. 5.	5 nachm.	5	„ „	4·2	11	0·001384
	18	3. 5.	5 30 „	3	„ „	4·0	22	0·002768

zusammengestellt; sie beziehen sich auf drei Plätze mit einem reduzierten Raumwinkel von 95 bzw. 31 und 18 Quadratgraden. Die Witterungsverhältnisse sind in Spalte 5 mit Ziffern in der Weise gekennzeichnet, daß 0 = schön, 1 = heiter, 2 = halb bedeckt, 3 = wolkig, 4 = bedeckt, 5 = Regen, 6 = Schnee, 7 = Dunst, 8 = Nebel zu lesen ist. Spalte 7



enthält die an der Skala des Relativphotometers abgelesenen Ziffern (n), die den verschiedenen Blendenöffnungen entsprechen; sie sind von L. Weber willkürlich gewählt. In Spalte 8 finden sich die diesen Zahlen entsprechenden Werte der Funktion $f(n)$, die einer von Herrn Geheimrat L. Weber für das uns zur Verfügung stehende Relativphotometer des Kieler Hygienischen Instituts berechneten Kurve entnommen sind.[1] Um daraus das Verhältnis $B:H$ zu erhalten, sind diese Werte noch mit einer Apparatkonstanten[1] in unserem Falle $k = 0 \cdot 0001258$ zu multiplizieren. Die so gewonnenen Zahlen sind in Spalte 9 eingetragen.

Die Tabelle zeigt, daß für Plätze mit großem Raumwinkel das Thornersche Prinzip ziemlich weitgehend zuverlässig ist: Bei Platz 1 schwankten die Werte für n selbst bei wechselnder Himmelsbedeckung, bei verschiedenem Stande der Sonne und ungleichartiger Besonnung der vorgelagerten reflektierenden Flächen nur um einen Bruchteil der Skala, wobei subjektive Beobachtungsfehler vielleicht ausschlaggebend waren. Die entsprechenden Verhältniszahlen für $B:H$ weichen demgemäß auch nicht allzu weit voneinander ab. Immerhin könnten selbst diese geringfügigen Schwankungen verhängnisvoll werden, wenn man brauchbare und unbrauchbare Plätze durch eine sehr scharf gezogene Grenze trennen wollte. Nimmt man nämlich einem Vorschlage L. Webers entsprechend[2] als Grenzwert für $B:H$ $0 \cdot 005$ an, so würde Platz 1 — wie bei der Größe seines Raumwinkels zu erwarten — bei der ersten Messung als brauchbar befunden werden, ebenso auch bei der letzten Messung, die das gleiche Ergebnis hatte, obwohl Witterungs- und Reflexionsverhältnisse zu den beiden Beoachtungszeiten — am frühen Morgen und bald nach Mittag — grundverschieden waren. Die inzwischen stattgehabten Messungen erreichten dagegen durchweg den Grenzwert nicht völlig. Bei Platz 2 mit einem erheblich kleineren Raumwinkel schwanken die Werte für $B:H$ etwa in dem gleichen Maße. Bei Platz 3 dagegen, dessen Raumwinkel nur 18 reduzierte Quadratgrade beträgt, sind die Abweichungen sehr viel größer. Bei völlig klarem Himmel rufen kleine Verschiedenheiten in der Besonnung der reflektierenden Wände, die bei den Plätzen 1 und 2 fast keinen Einfluß auf die Angaben des Relativphotometers ausüben, Schwankungen der relativen Platzhelligkeit hervor, bei denen die Werte für $B:H$ um das Doppelte und mehr auseinandergehen. Bei bedecktem Himmel sind die Schwankungen freilich erheblich geringer; aber leichte Veränderungen in der Bewölkung rufen doch auch hier schon Unterschiede hervor, die das Maß des Zulässigen überschreiten. Bei Plätzen mit kleinem

[1] Die Funktion $f(n)$, sowie die Konstante k werden mittels eines in der erwähnten Dissertation Brillmanns näher ausgeführten Eichungsverfahrens bestimmt.

[2] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXIX. S. 528.



Raumwinkel scheint demnach das Thornersche Prinzip nicht mehr zuzutreffen, und es wird das Ziel einer neuen Untersuchungsreihe sein müssen, festzustellen, in welchen Grenzen dies Prinzip uneingeschränkt gültig ist.

Deswegen schien uns ein Apparat erwünscht, der es gestattet, sowohl den Raumwinkel R, als auch das Verhältnis $B/H = R + D$, die „relative Platzhelligkeit" zu messen. Ein solcher Apparat läßt sich durch Abänderung des Pleierschen Raumwinkelmessers gewinnen. Auf Anregung von Herrn Geheimrat Flügge hatte sich der eine von uns damit beschäftigt, den Pleierschen Raumwinkelmesser so umzugestalten, daß das in vieler Beziehung lästige Photographieren unnötig wird. Dies kann durch zweckmäßige Anordnung eines Spiegels geschehen. Dadurch wird der Apparat aber — wie später dargelegt werden wird — gleichzeitig als Relativphotometer verwendbar.

Vergleichende Prüfung der gebräuchlichen Raumwinkelmesser hinsichtlich der Genauigkeit ihres Arbeitens.

Bevor wir daran gingen, den Pleierschen Apparat in dem erwähnten Sinne umzugestalten, hatten wir uns darüber Gewißheit zu verschaffen versucht, wie weit die Genauigkeit dieses Instrumentes bei praktischer Verwendung geht. Eine solche Untersuchung ist bereits von Franz (a. a. O.) durch Vergleich der drei gebräuchlichen Raumwinkelmesser untereinander vorgenommen worden. Er ging hierbei von der auf Grund mathematischer Überlegungen gewonnenen Annahme aus, daß der Moritz-Webersche Apparat unbedingt genaue Werte gäbe. Da nun bei seinen Versuchen die Werte des Pleierschen Apparates erheblich von denen des Moritz-Weberschen Gerätes abwichen, kommt er zu dem Schluß, daß das Pleiersche Netz mit einer grundsätzlichen Ungenauigkeit behaftet sein müsse, er schlägt daher auch eine Verbesserung desselben vor, die seiner Ansicht nach zu richtigen Werten führen müßte. Wie aber L. Weber[1] in seiner Erwiderung hervorhebt, reicht die von Franz angenommene Ungenauigkeit nicht hin, um die erhebliche Abweichung in den Ergebnissen beider Apparate zu erklären. Es liegt vielmehr näher, anzunehmen, daß Franz mit Instrumenten gearbeitet hat, von denen entweder beide oder wenigstens doch einer mit individuellen Fehlern behaftet waren. Mit Rücksicht auf diese Möglichkeit haben wir davon Abstand genommen, die Genauigkeit des Pleierschen Apparates durch den Vergleich mit anderen Raumwinkelmessern ermitteln zu wollen. Vielmehr stellten wir durch Rechnung, bzw. Konstruktion die wirkliche Raumwinkelgröße für drei verschiedene Plätze, bei denen der

[1] L. Weber, a. a. O.

Rahmen des einzigen Fensters die Begrenzung der dem Raumwinkel entsprechenden Himmelsfläche darstellte, fest und maßen dann die Abweichung des Pleierschen Apparates von diesem unbedingt genauen Werte. Wir haben ferner den Vergleich noch auf den alten Weberschen und den Moritz-Weberschen Apparat ausgedehnt, um auch bei diesen ein Urteil über die Zuverlässigkeit ihres Arbeitens zu gewinnen.

Rechnerische Ermittlung der Größe eines einfachen Raumwinkels.

Zu einer einfachen Berechnung und Konstruktion des Raumwinkels eines Platzes 0 aus
h = der Höhe der lichtgebenden Fensterfläche $ABCD$ (siehe Fig. 1).
e_1 = der Breite

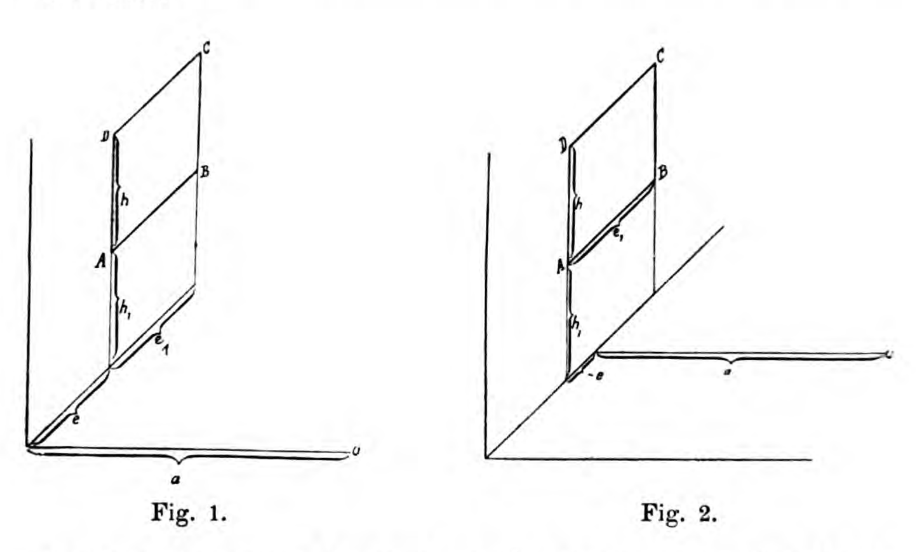


Fig. 1. Fig. 2.

h_1 = der Höhe der unteren Fensterkante über der durch den Platz 0 gelegten Horizontalebene,
e = der Entfernung der Fensterkante AD von dem Fußpunkt des vom Platz 0 auf die Fensterwand gefällten Lotes,
a = der Länge des Lotes
gelangt man auf Grund folgender Überlegungen:

Wenn auf einen Platz 0 durch die Fensteröffnung f (siehe Fig. 3) ein Lichtkegel fällt, so würde die Beleuchtung von 0 offenbar nicht geändert, wenn man sich um 0 eine lichtdichte Kugel m gelegt denkt, aus der eine Öffnung b herausgeschnitten ist, die gerade den Konturen des Lichtkegels entspricht. Die Öffnung b, gemessen in Quadratgraden, ist dann der Webersche Raumwinkel. Denkt man sich nun f unendlich klein, dann ist

der entsprechende Ausschnitt b der Kugel, der Moritz[1] die Bezeichnung „Maßkugel" gegeben hat, ebenfalls unendlich klein, so daß der Winkel φ dem Winkel α gegenüber vernachlässigt werden kann. Um die von b in 0 wirklich bewirkte Helligkeit zu ermitteln, ist dann, wenn man den Radius der Maßkugel als Einheit nimmt, b nur noch mit $\sin\alpha$ zu multiplizieren, oder $b \sin\alpha =$ dem reduzierten Raumwinkel. Legt man in b eine Tangente an den durch b gehenden, auf der Platzebene senkrecht stehenden größten Kreis der Maßkugel, so ist β der Neigungswinkel von b gegen die Platzebene. Da nun $b.\sin\alpha$ gleich $b.\cos\beta$ und dies gleich der Projektion von b auf die Platzebene ist, so erhellt, wenn man diese Betrachtungsweise auf alle unendlich kleinen Teile des Fensters ausdehnt, daß die Projektion der durch den

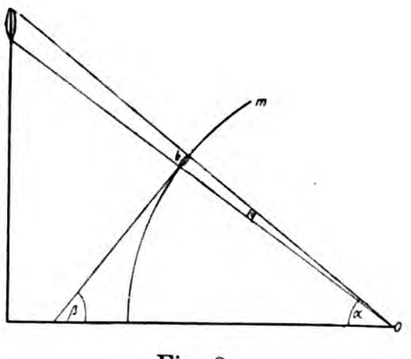


Fig. 3.

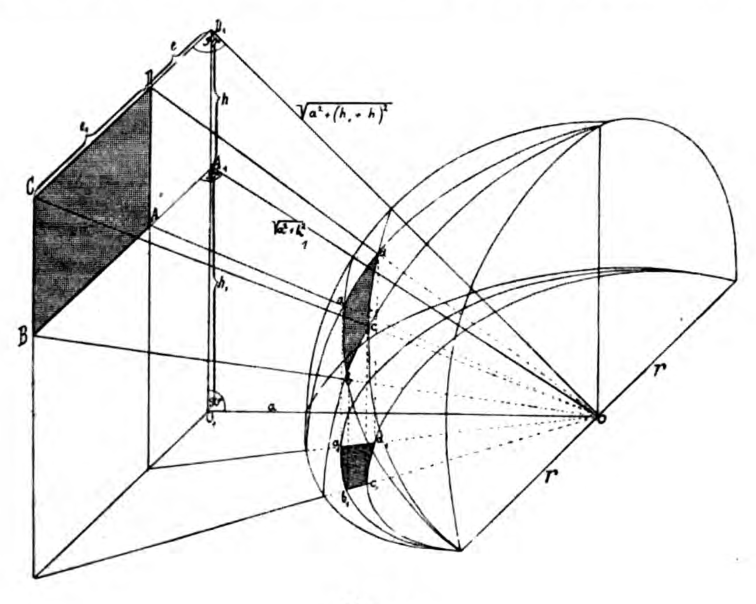


Fig. 4.

Raumwinkel aus der Maßkugelfläche geschnittenen sphärischen Figur auf die Platzebene ein Maß des „reduzierten Raumwinkels" darstellt.[2]



[1] Moritz, a. a. O.

[2] Der streng mathematische Beweis für die Richtigkeit dieses Satzes ist von Moritz in *dieser Zeitschrift*, Bd. XXII, 1896, geführt.

Die Größe dieser Projektion läßt sich leicht rechnerisch und konstruktiv ermitteln.

Wie aus Fig. 4 ersichtlich, ist die Projektion a_1, b_1, c_1, d_1 gleich der Differenz der Projektionen der Kreissektoren $a\,b\,0$ und $d\,c\,0$. Der Flächeninhalt dieser Sektoren ist:

$$a\,b\,O = {}^1/_2\, r^2 \left(\operatorname{arctg} \frac{e + e_1}{\sqrt{a^2 + h_1^2}} - \operatorname{arctg} \frac{e}{\sqrt{a^2 + h_1^2}}\right)$$

und

$$d\,c\,O = {}^1/_2\, r^2 \left(\operatorname{arctg} \frac{e + e_1}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}} - \operatorname{arctg} \frac{e}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}}\right).$$

Der Kosinus ihres Neigungswinkels gegen die Horizontalebene ist:

$$\cos \sphericalangle O_1\, O\, A_1 = \frac{a}{\sqrt{a^2 + h_1^2}} \quad \text{bzw.} \quad \cos \sphericalangle O_1\, O\, D_1 = \frac{a}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}}.$$

Mithin ist die Differenz ihrer Projektionen, d. h. das Maß für den reduzierten Raumwinkel

$$R = {}^1/_2\, r^2 \left[\frac{a}{\sqrt{a^2 + h_1^2}} \left(\operatorname{arctg} \frac{e + e_1}{\sqrt{a^2 + h_1^2}} - \operatorname{arctg} \frac{e}{\sqrt{a^2 + h_1^2}}\right) - \frac{a}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}} \left(\operatorname{arctg} \frac{e + e_1}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}} - \operatorname{arctg} \frac{e}{\sqrt{a^2 + (h_1 + h)^2}}\right)\right].$$

In dieser Formel können alle Größen, mit Ausnahme von r, durch unmittelbare Messung (siehe Fig. 1) ermittelt werden. Um das R in dieser Formel in Quadratgraden ausgedrückt zu erhalten, von denen die Himmelshalbkugel 20626 umfaßt, hat man

$$r = \sqrt{\frac{10313}{\pi}} = 57 \cdot 296 \text{ zu setzen.}$$

Die gleiche Formel gilt auch für den in Figur 2 angenommenen Fall; nur ist dann statt e die negative Entfernung $-e$ in Rechnung zu setzen.

Konstruktive Ermittlung der Raumwinkelgröße.

Zwecks Konstruktion der Projektion eines Raumwinkels reduziert man alle Größen auf ein Zehntel; zunächst trägt man — am besten auf Millimeterpapier — von 0 aus die Strecke a ab (siehe Fig. 5) und auf dem im Endpunkt dieser Strecke errichteten Lote die Strecken e (bzw. nach der entgegengesetzten Richtung $-e$) und h_1 ab. Von den Endpunkten von e bzw. von h_1 werden sodann die Strecken e_1 bzw. h abgetragen und von 0 Strahlen an beide Endpunkte der Strecken h: A und D — und e_1: A_1 und B_1 — gelegt. Nun beschreibt man um 0 einen Kreis mit dem Radius 18·1 cm; dann entspricht



1 qmm einem $^1/_{10}$ reduzierten Quadratgrad. Die von den Strahlen auf diesem Kreise abgeschnittenen Bogen sind dann die Zentralprojektionen der Fensterkanten auf die „Maßkugel“ in bezug auf 0 als Projektionszentrum, wobei die Projektionen der vertikalen Fensterkanten als aus der vertikalen in die horizontale umgeklappt zu denken sind. Um die senkrechte Projektion dieser sphärischen Figur auf die Platzebene zu erhalten, fällt man von den Schnittpunkten der Strahlen OA und OD mit dem Kreise m die Lote auf die Gerade a, und konstruiert die Ellipsen, welche den zur Geraden a senkrechten Kreisdurchmesser als große Achse haben und durch die Fußpunkte der Lote x bzw. y gehen. Diese Ellipse erhält man mit genügender

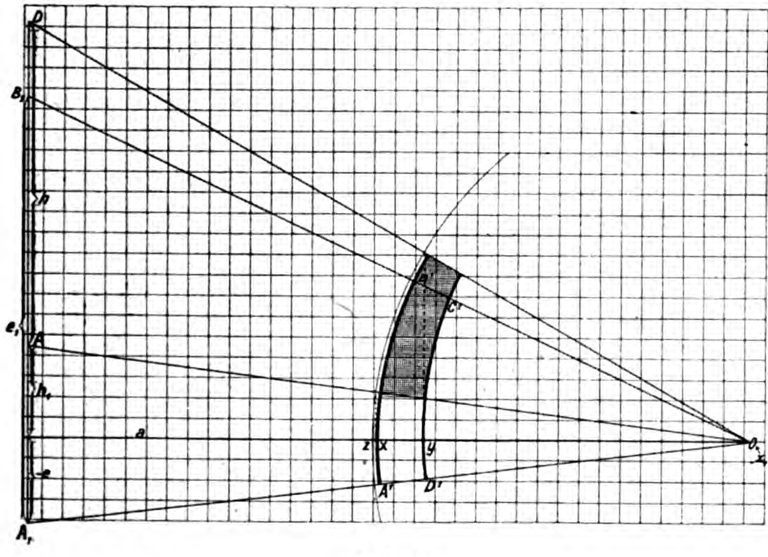


Fig. 5.

Genauigkeit, wenn man a um ein Stück $= 2xz$ über O hinaus verlängert und um den so gewonnenen Punkt x_1 den Kreis, der durch x geht, beschreibt. Die durch y gehende Ellipse konstruiert man entsprechend. Das zwischen den beiden Ellipsen und den Strahlen OA_1 und OB_1 liegende Flächenstück ist dann der reduzierte Raumwinkel des Punktes O bezüglich des Fensters $ABCD$. Die Größe dieses Raumwinkels in reduzierten Quadratgraden wird durch Multiplikation des in Quadratmillimetern angegebenen Flächeninhaltes mit $0 \cdot 1$ erhalten.

Diese Konstruktion erfordert einen geringeren Zeitaufwand als die Berechnung, und bei Verwendung eines Planimeters ist auch die Bestimmung des Flächeninhaltes sehr einfach. Der beigefügten auf $^1/_4$ reduzierten Fig. 5 sind die Abmessungen des Platzes C (siehe Tabelle II) zugrunde gelegt.



Diese Konstruktion ist in der geschilderten Weise nur dann möglich, wenn man sich den dem Fenster vorgelagerten Horizont als frei denkt. Ist, wie es meist der Fall sein dürfte, ein Teil des Himmels durch gegenüberliegende Gebäude verdeckt, so gestaltet sich die Konstruktion verwickelter. Obwohl nun der Hygieniker selten in die Lage kommen wird, die genaue Konstruktion eines Raumwinkels vornehmen zu müssen, er vielmehr meist mit der Feststellung des Öffnungs- und oberen Einfallswinkels nach Flügge-Förster-Gottschlich auskommt, so möge hier doch der zur genaueren Konstruktion einzuschlagende Weg angegeben werden, da diese Konstruktion es ermöglicht, die durch etwaige bauliche Veränderungen zu erwartende Umgestaltung des Raumwinkels im voraus zu bestimmen. Wir folgen hierbei in einigen wesentlichen Punkten den Ausführungen Hänerts.[1] Es seien durch Grund- und Aufriß die Gebäude, die den Himmel zum Teil verdecken, sowie das Fenster

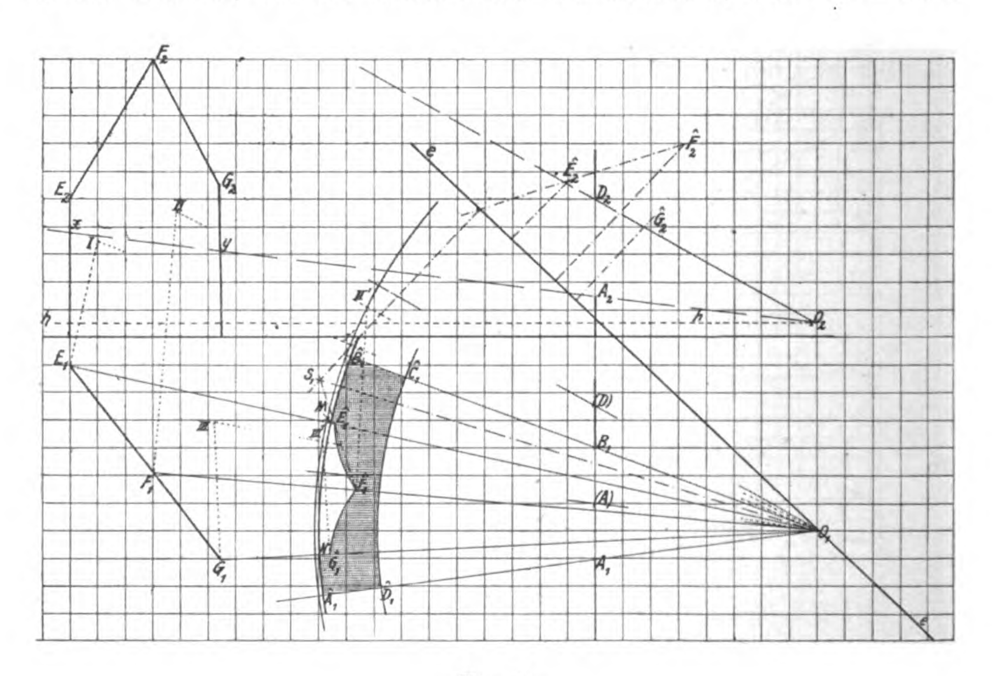


Fig. 6.

und der Punkt O gegeben. Es sei dann $E_1 F_1 G_1 A_1 B_1 O_1$ der Grundriß E_2-$F_2 G_2 A_2 D_2 O_2$ der Aufriß der in Frage kommenden Punkte. Zunächst konstruiert man nach der oben angegebenen Weise den reduzierten Raumwinkel für das Fenster $A\,B\,C\,D$. Dann legt man durch O die Horizontalebene H, deren Spur in der Aufrißebene h sei, und die Vertikalebene E mit der Spur e im Grundriß. Von O_1 zieht man die Strahlen nach $E_1 F_1 G_1$. In den Endpunkten der Strahlen $O_1 E_1$, $O_1 F_1$ und $O_1 G_1$ errichtet man die Lote und trägt auf ihnen die Entfernung der Punkte E_2, F_2 und G_2 von der Geraden h ab. Die so gewonnenen Punkte I, II und III verbindet man mit O_1. Sie schneiden den

[1] Der reduzierte Raumwinkel und die Lichtgüte von Fenstern. *Dissert. phil.* Kiel 1911.

„Maßkreis" in I^1, II^1 und III^1. Die Projektionen dieser Punkte auf $O_1 E_1$, $O_1 F_1$ und $O_1 G_1$ sind die Grundrisse der Schnittpunkte der Visierstrahlen vom Punkte O nach den Punkten E, F und G der gegenüberliegenden Häuser mit der „Maßkugel": $\hat{E}_1$, $\hat{F}_1$ und $\hat{G}_1$. Nun denken wir uns die Punkte $\hat{E}_1$, $\hat{F}_1$ und $\hat{G}_1$ auf die Ebene E senkrecht projiziert und dann die Ebene E um ihre Schnittlinie e mit H in die Horizontalebene umgeklappt; dann sind die Abstände der Punkte $\hat{E}_2$, $\hat{F}_2$ und $\hat{G}_2$ von e gleich $\hat{E}_1 I^1$ bzw. $\hat{F}_1 II^1$ bzw. $\hat{G}_1 III^1$. Jetzt zieht man die Gerade $E_1 \hat{F}_1$ und ebenso die Gerade $\hat{E}_2 \hat{F}_2$ und errichtet im Schnittpunkt dieser letzten Geraden mit e das Lot. Den Schnittpunkt S_1 dieses Lotes mit der Geraden $\hat{E}_1 \hat{F}_1$ verbindet man mit O_1; dann ist $O_1 S_1$ die Richtung der großen Achse der Ellipse, auf der $\hat{E}_1$ und $\hat{F}_1$ liegen. Ihre Länge ist gleich dem Kreisdurchmesser. Die Ellipse selbst kann man in der Weise konstruieren[1], daß man z. B. $\hat{E}_1$ mit den Schnittpunkten der Achse mit dem „Maßkreis" verbindet und diese Geraden durch eine beliebige Senkrechte zur Achse schneidet. Die Schnittpunkte verbindet man mit den Endpunkten der Achse. Dann ist der neue Schnittpunkt ebenfalls ein Punkt der Ellipse. Dieses Verfahren wiederholt man so oft, als zum genauen Zeichnen der Ellipse nötig erscheint. Entsprechend verfährt man bei der Konstruktion des Ellipsenbogens $\hat{F}_1 \hat{G}_1$. Dann ist die von dem Linienzug $\hat{A}_1 \hat{D}_1 \hat{C}_1 \hat{B}_1 M \hat{E}_1 \hat{F}_1 \hat{G}_1 N \hat{A}_1$ begrenzte Fläche — in der Figur dunkel angelegt — der reduzierte Raumwinkel des von O aus sichtbaren Himmelsstückes.

Vergleich der Angaben der gebräuchlichen Raumwinkelmesser mit den mathematisch bzw. konstruktiv ermittelten Zahlen.

Wir berechneten und konstruierten in der geschilderten Weise den reduzierten Raumwinkel für drei Plätze und verglichen die so erhaltenen Zahlen mit den Ergebnissen, die uns die gebräuchlichen Raumwinkelmesser lieferten. Die nachstehende Tabelle gibt eine Üersicht über diese Versuchsreihe (s. Tab. II).

Der Webersche Raumwinkelmesser gibt also, wie Zeile 3 dieser Tabelle zeigt, ohne Berücksichtigung des Linsenabstandes recht ungenaue Werte, während nach Vornahme der entsprechenden Korrektur dies nicht der Fall ist. Es ist daher durchaus nicht gerechtfertigt, daß die neuerdings dem Apparate beigegebenen Gebrauchsanweisungen nicht genügend darauf hinweisen, daß der Linsenabstand auf den Normalabstand von 11·46 cm reduziert werden muß. Nur für diesen Abstand entsprechen 2 qmm einem Quadratgrade. Ist der Linsenabstand nicht 11·46, sondern e, so ist die An-

[1] Dies ist in der Zeichnung nicht ausgeführt, um sie nicht zu unübersichtlich zu gestalten.



Tabelle II.

Nr.		Platz A		Platz B		Platz C	
		$a = 287\cdot4$ cm $e = 8\cdot9$ „ $h_1 = 77\cdot1$ „ $h = 49\cdot3$ „ $e_1 = 44\cdot0$ „		$a = 360\cdot8$ cm $e = 115\cdot2$ „ $h_1 = 77\cdot1$ „ $h = 49\cdot3$ „ $e_1 = 44\cdot0$ „		$a = 347\cdot8$ cm $e = 41\cdot0$ „ $h_1 = 44\cdot8$ „ $h = 157\cdot5$ „ $e_1 = 207\cdot5$ „	
		Quadrat-grade	Abwei-chung Prozent	Quadrat-grade	Abwei-chung Prozent	Quadrat-grade	Abwei-chung Prozent
1	Errechneter Raumwinkel	23·15	0·0	10·18	0·0	210·2	0·0
2	Konstruierter „	22·98	− 0·7	10·06	− 1·2	213·3	+ 1·4
	Weberscher Raumwinkelmesser:						
3	ohne } Berücksichtigung des Linsen-	19·0	−18·0	8·85	−13·1	188·0	−11·0
4	mit } abstandes (nach Apparatangabe)	21·89	− 4·4	9·85	− 3·3	215·3	+ 2·4
5	desgl. nach Korrektur	22·7	− 1·9	10·32	+ 1·3	225·2	+ 7·1
6	Moritz-Weberscher Apparat A . .	16·39	−29·2	6·7	−34·2	134·7	−31·2
7	„ B . .	28·88	+24·9	11·55	+13·4	245·5	+12·0
8	Pleierscher Apparat: parallel . . .	22·87	− 1·1	10·3	+ 1·0	191·3	− 9·0
9	schräg . . .	22·61	− 2·1	9·3	− 8·6	—	—
10	zu hoch . .	22·1	− 4·5	9·45	− 7·2	—	—
11	korrigiert . .	—	—	—	—	209·1	− 0·5

zahl der Quadratgrade mit $11\cdot46/e$ zu multiplizieren. Führt man diese Umrechnung aus, so sind die erhaltenen Werte sehr zufriedenstellend, wie Zeile 4 der Tabelle II zeigt. Schon unter Berücksichtigung der an unserem Apparate[1] angebrachten Teilung, deren Richtigkeit wir zunächst voraussetzen, wurden die Ergebnisse wesentlich besser. Herr Geheimrat L. Weber sowie sein Assistent, Herr Dr. Kahl, denen wir für die weitgehende Unterstützung unserer Arbeiten unseren verbindlichsten Dank auch an dieser Stelle ausdrücken möchten, hatten jedoch die Liebenswürdigkeit, die Teilung auf ihre Genauigkeit zu prüfen. Dabei stellte es sich heraus, daß obige Voraussetzung unzutreffend, daß vielmehr an unserem Instrument eine kleine Verbesserung anzubringen war. Berücksichtigten wir auch diese, so ergaben sich nur äußerst geringe Abweichungen von den wahren Werten (siehe Zeile 5 der Tab. II). Nur bei dem sehr großen Raumwinkel des Platzes C waren die Abweichungen größer, wie das in der Theorie des Instrumentes begründet ist (vgl. Moritz a. a. O.). Für solche Fälle, die übrigens praktisch selten vorkommen werden,

[1] Für die Überlassung des Apparates möchten wir auch an dieser Stelle dem derzeitigen Leiter des Hyg. Institutes der Kgl. Universität Kiel, Herrn Prof. Dr. L. Bitter unseren verbindlichsten Dank aussprechen.

schlägt Weber vor, den zu messenden Raumwinkel in kleinere Teile zu zerlegen und diese einzeln zu messen, wodurch der Fehler sehr verkleinert wird. Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen müssen wir den Weberschen Raumwinkelmesser als ein in seiner vorbildlichen Einfachheit ausgezeichnet genau arbeitendes Instrument bezeichnen.

Von Moritz-Weberschen Universalraumwinkelmessern standen uns zwei Exemplare zur Verfügung; mit beiden erhielten wir sehr wenig befriedigende Ergebnisse. Wir fanden Fehler bis zu mehr als 30 Proz. Bei dem einen Instrument (A) ließen sich die Fehler zum Teil auf eine mangelhafte Konstruktion der Führungseinrichtung des Bleistiftes, der die Projektion aufzeichnet, zurückführen. Dementsprechend bekamen wir bei wiederholten Messungen desselben Raumwinkels untereinander stark auseinandergehende Werte. Die Optik dieses Apparates haben wir mit Rücksicht auf seine sonstige Unzuverlässigkeit gar nicht erst geprüft; daß sie jedoch ebenfalls nicht fehlerfrei war, scheint daraus hervorzugehen, daß die Abweichungen immer in dem gleichen Sinne erfolgten. Der Apparat B zeigte den ersterwähnten Mangel nicht; seine Angaben stimmten daher untereinander besser überein. Aber auch er ergab immer noch Fehler bis über 20 Proz., und zwar immer in dem Sinne, daß die Werte zu groß ausfielen. Eine Prüfung der Optik des Instruments führte zur Erklärung dieser Erscheinung: Franz hatte bereits in seiner ersten Arbeit[1] darauf hingewiesen, daß bei der Fixation eines Punktes durch das Fernrohr des Apparates die Achse des Ansatzrohres nicht auf den zu untersuchenden Punkt gerichtet war, sondern rechts an ihm vorbei zeigte; er konnte nicht feststellen, ob auch eine Abweichung in vertikaler Richtung vorlag. Bei unserem Apparat B ließ sich diese Abweichung deutlich nachweisen. Wir gingen hierbei folgendermaßen vor: Zunächst stellten wir fest, daß das Gestänge des Gerätes die richtige Länge von 2 mal 8·92 cm hatte; dann brachten wir auf einer senkrechten Wand, deren Abstand vom Schnittpunkt der Fernrohrachse mit der Platzebene wir genau ausgemessen hatten, in genau bestimmter Höhe eine Reihe von Marken an. Darauf berechneten wir die Elevationswinkel der einzelnen Marken und die wahre Länge der Projektion der vom Punkte O nach den Schnittpunkten der einzelnen Visierstrahlen mit der „Maßkugel" gezogenen Kugelradien auf die Platzebene. Dann visierten wir die einzelnen Marken an und maßen nun die vom Apparate gezeichneten Projektionen. Die Ergebnisse waren folgende (s. Tab. III):

Es zeigte sich also, daß der Apparat durchweg die Projektionen zu kurz zeichnete; und zwar war die Verkürzung bei den höher gelegenen Marken

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXVIII. S. 487.



Tabelle III.

Errechnet	Gemessen	Gemessen / errechnet
16·94	16·7	0·9858
16·58	16·28	0·9820
15·98	15·62	0·9775
15·55	15·12	0·9725
13·74	13·15	0·9570

verhältnismäßig größer, als bei den tieferen. Das ist aber dasselbe, als ob ein im ganzen zu hoch gelegener Raumwinkel gemessen würde, und reicht völlig hin, um die von uns gefundenen Abweichungen zu erklären. Der Grund für dieses fehlerhafte Verhalten kann nur in einer nicht genauen Zentrierung des Prismas, das die in das Objektiv eintretenden Strahlen in das Okular lenkt, gesucht werden. Aus unseren Untersuchungen geht also — ebenso wie aus denen Franz' — hervor, daß dem Moritz-Weberschen Apparat in den bisher gelieferten Ausführungen teilweise sehr erhebliche individuelle Fehler anhaften. Die Beseitigung derselben dürfte verhältnismäßig leicht zu erreichen sein. Da die theoretische Grundlage des Instruments einwandfrei ist, würde er danach zweifellos ein genaues Meßinstrument darstellen. Es dürfte sich aber doch in jedem Falle empfehlen, für jeden einzelnen Apparat die individuellen Apparatfehler festzustellen, bevor man ihn zu wissenschaftlichen Untersuchungen benutzt.

Der Pleiersche Apparat läßt bei seiner Verwendung verschiedene Aufstellungsmöglichkeiten zu, die wir sämtlich in den Kreis unserer Untersuchungen zogen. Da die Objektivöffnung der Kamera einige Zentimeter über der Grundplatte des Instruments liegt, wird es meist nicht möglich sein, diese Öffnung genau an die Stelle zu bringen, deren Raumwinkel man bestimmen will. Die Zeile 10 der Tabelle II zeigt, daß hierdurch ein geringer Fehler bedingt wird. Bringt man aber die Objektivöffnung genau an den Punkt, dessen Belichtungsgüte zu messen ist, so stimmen die Angaben des Apparates mit den errechneten Zahlen in weitgehendem Maße überein. Allerdings muß bemerkt werden, daß nach unseren Erfahrungen es im Gegensatz zu der Annahme Pleiers und Franz' doch nicht ganz gleichgültig zu sein scheint, ob die Vorderkante des Apparates zu der Fensterwand parallel oder schräg gerichtet ist; in letzterem Falle wichen unsere Versuchsergebnisse etwas stärker von den errechneten Werten ab, als bei Parallelstellung. Wurde aber der Apparat parallel zur Fensterwand aufgestellt, und die Objektivöffnung genau an den Punkt gebracht, für den der Raumwinkel rechnerisch ermittelt

war, so bekamen wir für die Plätze A und B außerordentlich genaue Werte, die nur etwa 1 Proz. Abweichung zeigten; wir möchten diese geringen Unterschiede auf subjektive Einflüsse zurückführen. Bei Platz C ergaben sich stärkere Abweichungen, die durch eine fehlerhafte Befestigung des Netzrasters in der Kassette verursacht wurden. Das Netzdiapositiv ist nämlich mit etwa 2 mm Spielraum in der Kassette beweglich und rutscht beim Einsetzen der Kassette in den Apparat daher nach unten. Infolgedessen erscheint das Projektionsbild an einer Stelle, die einem zu kleinen Werte entspricht. Legt man das Netz an der richtigen Stelle der Kassette fest und verhindert es so am Abwärtsgleiten, so ergeben sich, wie Zeile 11 der Tabelle II zeigt, auch für Plätze mit großem Raumwinkel mit der Wirklichkeit scharf übereinstimmende Werte, so daß man den Pleierschen Raumwinkelmesser als den vollkommensten aller Raumwinkelmesser bezeichnen muß — wenigstens was die Genauigkeit seines Arbeitens angeht. Sein Nachteil ist, daß man für jede Platzmessung eine photographische Aufnahme benötigt. Das kann zwar unter Umständen erwünscht sein, da man so eine von subjektiven Beobachtungsfehlern freie Urkunde erhält. In den meisten Fällen aber ist das Photographieren, das an das Vorhandensein einer Dunkelkammereinrichtung gebunden ist, recht lästig, zumal Massenuntersuchungen wegen der hierfür benötigten großen Anzahl von Kassetten ganz ausgeschlossen sind. Auch der Umstand, daß die Ergebnisse nicht sofort an Ort und Stelle, sondern erst nach dem Entwickeln und Fixieren ablesbar sind, ist für die Praxis störend.

Vorschläge zur Abänderung des Pleierschen Raumwinkelmessers.

Daher schien es uns eine lohnende Aufgabe, unter Beibehaltung des Pleierschen Verfahrens ein Instrument zu entwerfen, das das Photographieren unnötig macht, um so mehr, als wir hoffen durften, durch entsprechende Anordnung des Netzes den durch die Verschieblichkeit desselben in der Kassette bedingten Fehler ausmerzen zu können.

In dieser Absicht haben wir uns zunächst behelfsmäßig ein Instrument gebaut, das zwei Zwecke verfolgt:

1. Messung des Raumwinkels in Anlehnung an Pleiers Prinzip unter Vermeidung des Photographierens.

2. Messung der relativen Platzhelligkeit unter Anlehnung an Thorners Prinzip bzw. an das Relativphotometer.

Wir gestalteten in diesem Sinne den Pleierschen Apparat nach Art einer sogenannten ,,Spiegelreflexkamera" um. Es wurde in die Objektivöffnung, d. h. das Loch der Lochkamera, eine Linse von 104 mm Brennweite



und einer nutzbaren Öffnung von etwa 25 mm eingesetzt. Diese Linse war durch eine Revolverblende abblendbar.[1] Die durch diese Linse gesammelten Strahlen wurden durch einen Spiegel nach oben abgelenkt; der Spiegel ist so gestellt, daß der mittlere ungebrochen durchgehende Strahl unter einem Einfallswinkel von 60° den Spiegel trifft. Das Dach der Kamera wurde durch eine Glasplatte gebildet, die von dem erwähnten Strahl unter einem Einfalls-

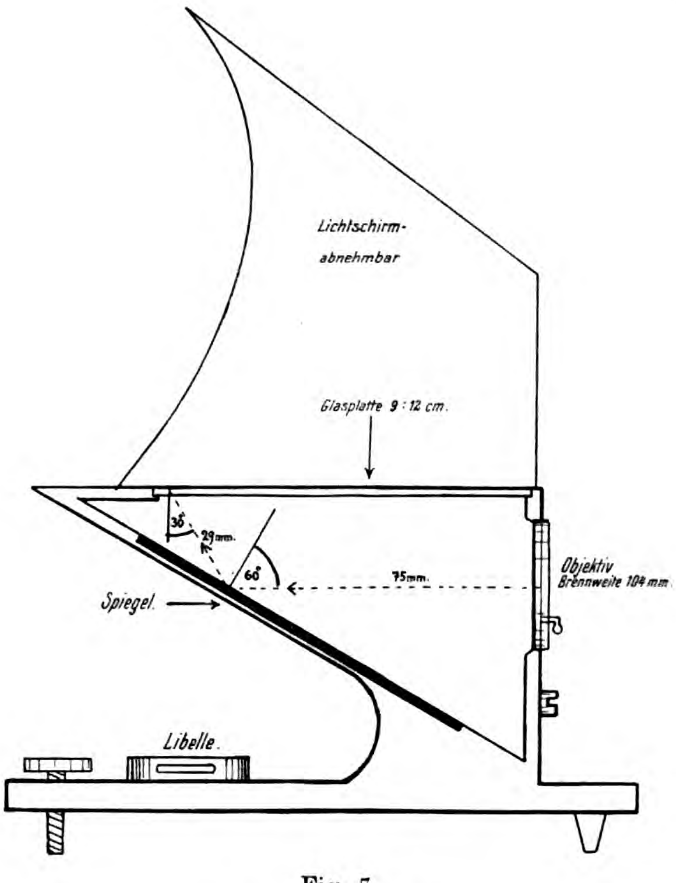


Fig. 7.
Raumwinkelmessung.

winkel von 30° getroffen wurde; die beiden Teilstrecken, in die der Strahl durch den Spiegel zerlegt wurde, betrugen zusammen — vom optischen Mittelpunkt des Objektivs bis zur äußeren oberen Fläche der Glasplatte — 104 mm. Die Glasplatte wurde mit einem auswechselbaren durchscheinenden Mattpapier bedeckt, auf dem die Stelle, die von dem die Linse ungebrochen

[1] Einer Irisblende wäre natürlich in jeder Beziehung der Vorzug zu geben; doch stand uns kein Objektiv mit einer solchen zur Verfügung.

durchlaufenden Strahl getroffen wird, markiert war. Das Objektiv entwirft auf diesem Papier ein Bild des Himmels, das dem im Pleierschen Apparate auf der photographischen Platte entworfenen gleicht. Die Umrisse dieses Bildes wurden mit dem Bleistift auf dem Papier festgehalten. Bei unserem behelfsmäßigen Modell verfuhren wir zwecks Auszählung der Netzquadrate so, daß wir das durchscheinende Papier mit der Konturenzeichnung so auf das Pleiersche Netzdiapositiv legten, daß die entsprechenden Punkte in Deckung kamen, und nunmehr in der Durchsicht die Auszählung vornahmen. Bei einem gebrauchsfertigen Apparate dieser Art wäre das Netz auf das Matt-

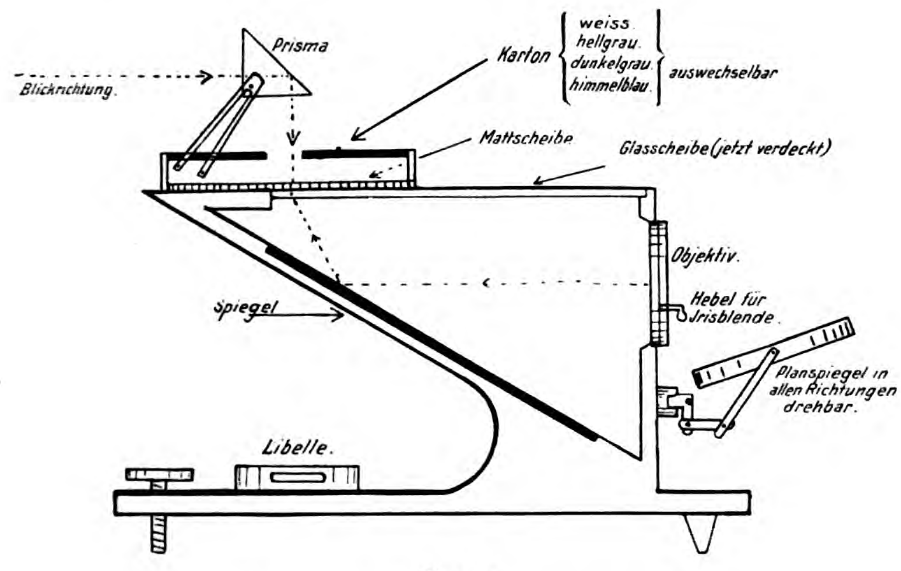


Fig. 8.
Messung der relativen Platzhelligkeit.

papier aufzudrucken, so daß die Zählung unmittelbar auf dem Papier in der Aufsicht vorgenommen werden könnte. Zur Erleichterung der Zählarbeit würde es sich empfehlen, jeden fünften Querstrich durch besondere Farbe hervorzuheben. Ein auf das Dach des Apparates aufgesetzter Lichtschirm trug dazu bei, das auf dem Mattpapier entworfene Bild gegen das diffuse Licht zu schützen und so deutlicher sichtbar zu machen.

Für die Messung der relativen Platzhelligkeit wurde an die Stelle der Glasplatte ein etwa 1 cm hoher kassettenartiger Rahmen als Dach des Apparates eingeschoben, dessen Boden aus einer Mattscheibe und dessen Decke aus einem die Platzhelligkeit repräsentierenden Karton bestand. Ein kreisrundes Loch in letzterem ermöglichte einen Vergleich der Platzhelligkeit mit der Helligkeit des auf der Mattscheibe entworfenen Himmelsbildes. Mehr

oder weniger starke Abblendung des Objektivs mittels der erwähnten Revolverblende führte zur Übereinstimmung beider Helligkeiten. Da bei den bisherigen Apparaten zur Messung der relativen Platzhelligkeit die Farbendifferenz zwischen Himmelsbild und dem die Platzhelligkeit vertretenden Karton die Herstellung der Helligkeitsgleichheit oft recht erschwert, könnte man versuchen, ob sich dieser Nachteil durch auswechselbare, jeweils der Farbe des Himmels angepaßte Kartons beheben ließe.

Einer Beschattung des Platzes durch den Kopf des Beobachters wäre dadurch entgegenzuwirken, daß die Messung der Platzhelligkeit durch ein in einiger Entfernung über dem Sehloch angebrachtes Prisma erfolgt, das für die Raumwinkelmessung leicht wegnehmbar zu gestalten wäre.

Um für jeden Platz ein Bild des Himmels auf der Mattscheibe entwerfen zu können, wäre vor dem Objektiv ein nach allen Seiten drehbarer Spiegel — wie bei einem Mikroskop — anzuordnen. Bei Benutzung des Spiegels wäre der Apparat, der sonst natürlich parallel zum Fenster aufzustellen ist, um 90° in der Horizontalebene zu drehen.

Stellschrauben und Libelle zwecks horizontaler Aufstellung des Instrumentes wären vorzusehen. Eine Eichung kann in ähnlicher Weise vorgenommen werden, wie es beim Relativphotometer geschieht (vgl. Brillmann, a. a. O.).

Mit einem nach diesen Grundsätzen — wie bereits betont — nur behelfsmäßig hergestellten Versuchsmodell haben wir einige Raumwinkelmessungen ausgeführt, die unter Berücksichtigung der verhältnismäßig rohen Ausführung, die wir unserem Probeinstrument lediglich zuteil werden lassen konnten, ganz zufriedenstellende Resultate zeitigten. Wir erhielten für Platz *A* an Stelle des errechneten Wertes von 23·15 reduzierten Quadratgraden 21·5 Quadratgrade, was einem Fehler von 7·1 Proz. entspricht. Platz B ergab 8·3 Quadratgrade an Stelle von 10·18; der Fehler betrug mithin 18·5 Proz. Das sind zwar an und für sich beträchtliche Abweichungen; sie sind aber fast um die Hälfte kleiner, als die mit dem einen Moritz-Weberschen Apparat erhaltenen, und finden ihre Erklärung in der primitiven Bauart, die unser Modell in Anbetracht des derzeitigen Mangels an fachmännisch geschulten Arbeitskräften notgedrungen haben mußte.

Auch bei Messung der relativen Platzhelligkeit mit unserem Apparate erhielten wir Angaben, die zeigten, daß er auch in dieser Hinsicht wohl verwendbar sein wird.

Es ergab sich also, daß auf dem von uns vorgeschlagenen Wege es sehr wohl möglich ist, zu einem brauchbaren, kombinierten Instrumente zur Raumwinkelmessung und Bestimmung der relativen Platzhelligkeit zu gelangen. Trotzdem möchten wir unser Modell in der geschilderten Form nicht zur



endgültigen Ausführung vorschlagen. Bei der oben geschilderten Anordnung des Spiegels und der Mattscheibe liegt letztere nämlich nicht in der Brennebene der Linse, sondern schräg dazu. Infolgedessen wird das entworfene Bild zum Teil unscharf. Dieser Fehler kann zwar durch Abblenden des Objektivs fast vollkommen beseitigt werden, und der geringe Fehler, der darin liegt, daß man nicht mit der absoluten, sondern mit einer mittleren Brennweite zu rechnen hat, könnte durch eine empirisch festzustellende Verschiebung des Netzes ausgeglichen werden. Es würde

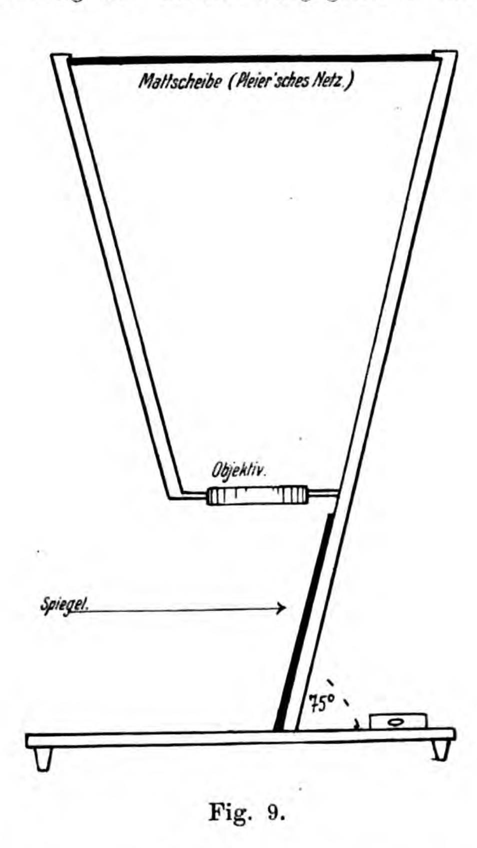


Fig. 9.

aber bei dieser Anordnung technisch schwierig sein, zwei Apparate zu bauen, die für denselben Raumwinkel genau übereinstimmende Werte geben. Daher dürfte es zweckmäßiger sein, entweder den Spiegel unter 45° gegen die Horizontalebene geneigt aufzustellen, oder ihn so außerhalb des Apparates anzubringen, daß das Bild auf der Mattscheibe in derselben Projektion erscheint wie im Pleierschen Apparate. Die Linse wäre dann in der unteren Seite des Apparates anzuordnen (vgl. Fig. 9). Im ersten Falle müßte natürlich das Pleiersche Netz entsprechend der veränderten Projektionsebene neu berechnet und gezeichnet werden.



Um zu entscheiden, welche von diesen beiden Möglichkeiten für die praktische Ausführung den Vorzug verdient, wären Versuche an Modellen dieser Art anzustellen. Hierzu waren wir des Krieges wegen nicht in der Lage, da eine optische Werkstatt, die uns ihre Beihilfe für die Ausführung unserer Pläne zugesagt hatte, wegen Überlastung mit Heeresaufträgen zurzeit sich dieser Angelegenheit nicht widmen konnte, und auch das Arbeiten an selbstgefertigten Modellen wegen Versetzung des einen von uns zu einer mobilen Truppe nicht ausführbar war. Wir hoffen aber, zu gelegener Zeit unserem Apparate eine allgemein brauchbare Form geben zu können.

[Aus dem Bakteriologischen Laboratorium des Krankenhauses Moabit.]

Weitere Mitteilungen über das Bacterium tumefaciens.

Von

Prof. **Ulrich Friedemann**.

Vor 2 Jahren wurde von mir in Gemeinschaft mit Magnus, Bendix und Hassel über Bakterien als Erreger menschlicher Erkrankungen berichtet, die mit einigen uns als B. tumefaciens übergebenen Kulturen mikroskopisch, kulturell und serologisch identisch waren. Zur Verfügung standen uns damals 2 Kulturen, deren eine von Herrn Professor Jensen in Kopenhagen stammte und uns aus dem Berliner Krebsinstitut durch Vermittlung von Herrn Geheimrat Klemperer übergeben wurde. Die andere, aus der Biologischen Reichsanstalt stammende, erhielten wir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Magnus. Beide Stämme erwiesen sich als stark pflanzenpathogen und erzeugten, wie Herr Professor Magnus feststellte, auf Zuckerrüben, Pelargonien, Kartoffeln und einigen an ern Pflanzen typische Tumoren.

Kulturell waren beide Stämme voneinander verschieden. Stamm Jensen bestand aus kleinen eiförmigen, sehr lebhaft beweglichen Stäbchen, die sich nicht nach Gram färbten. Auf Agar bildete er kreisrunde, saftige Kolonien, die denen von B. coli ähnelten. Auf der Gelatineplatte bildeten sich ebenfalls runde, leicht bräunliche, ganz feingekörnte Kolonien. Verflüssigung der Gelatine trat weder auf der Platte noch in der Stichkultur ein. Lackmusmolke wurde gerötet. Traubenzucker wurde unter Gasbildung vergoren.

Es handelt sich demnach um ein dem B. coli verwandtes Stäbchen, das aber durch seine geringe Größe und lebhafte Beweglichkeit von den bekannten Coliarten unterschieden ist.

Stamm Reichsanstalt verhielt sich mikroskopisch dem Stamm Jensen sehr ähnlich. Auch er zeigte sehr kleine Stäbchen mit äußerst

lebhafter Beweglichkeit. Auf Agarplatten zeigte er die Neigung, flächenhaft zu wachsen. Mikroskopisch zeigte sich die Kolonie im Innern und an ihren Rändern in lebhafter Bewegung. Dabei veränderten nicht nur die einzelnen Bakterien ihre Stellung, sondern ganze Zooglöamassen, die sich aus langen, aneinander gelagerten Fäden zusammensetzten, vollführten auf der Agaroberfläche kriechende oder kreisende Bewegungen.

Es waren die Bilder zu beobachten, die Hauser zuerst beim B. proteus beschrieben hat. Auf der Gelatineplatte zeigte das Wachstum ein ganz ähnliches Verhalten, doch trat am 2. Tage Verflüssigung der Gelatine ein. Lackmusmolke wurde getrübt und gebläut, Traubenzucker unter Gasbildung vergoren.

Das mikroskopische und kulturelle Verhalten des Stammes zeigt also, daß er in die Gruppe des B. proteus gehört.

Serologisch waren die Stämme Jensen und Reichsanstalt scharf voneinander geschieden. Da beide Stämme stark pflanzenpathogen waren, so nahmen wir an, daß wir zwei Typen des B. tumefaciens in Händen hatten, die wir als Typus A und B bezeichneten.

Bakterien, die mit dem Typus A (Jensen) kulturell und serologisch identisch waren, fanden wir in 3 Fällen von Meningitis purulenta als einzigen Erreger, während wir in einem 4. Fall als Krankheitserreger ein Bacterium fanden, das kulturell und serologisch vom Typus B nicht zu unterscheiden war. Allerdings erwiesen sich die vom Menschen stammenden Kulturen als unfähig, Tumoren bei Pflanzen zu erzeugen, und es entstand daher die Frage, ob hierin nicht doch der Hinweis auf eine Artverschiedenheit zwischen den tier- und pflanzenpathogenen Stämmen zu sehen sei. Weitere experimentelle Untersuchungen bestätigten jedoch diesen Verdacht nicht. Als wir nämlich ein Kaninchen durch intravenöse Injektion des Stammes „Reichsanstalt“ infizierten und aus dem Kadaver wieder den Stamm herauszüchteten, zeigte es sich, daß die durch den Tierkörper gegangenen Keime ihre Pflanzenpathogenität eingebüßt hatten.

Später gelang es uns dann, aus den Fäces eines an Durchfällen leidenden Patienten ein wiederum mit dem Stamm Reichsanstalt identisches Bacterium zu züchten, das, wie Herr Professor Magnus feststellte, auf Pflanzen, besonders auf Pelargonien prachtvolle Tumoren erzeugte.

Nach diesen Feststellungen war es für uns natürlich von größtem Interesse, das von Smith und Townsend aus Pflanzentumoren gezüchtete B. tumefaciens mit unseren Stämmen zu vergleichen. Eine Kultur dieses Bacteriums wurde uns auf unsere Bitte von Krals bakteriologischem Museum übersandt. Schon die Beschreibung, die Smith und Townsend von ihrer Kultur gaben, hatte die Vermutung geweckt, daß der Smith-

sche Bacillus wiederum von unseren Kulturen Jensen und Reichsanstalt verschieden sein würde, und die Prüfung des Stammes bestätigte diese Annahme vollkommen. Übereinstimmend mit den Angaben von Smith und Townsend konnten wir folgende Eigenschaften der Kralschen Kultur des B. tumefaciens feststellen:

Die Kultur besteht aus sehr kleinen, gramnegativen Stäbchen, die sehr lebhaft beweglich sind, mikroskopisch also vollkommen den Stämmen Jensen und Reichsanstalt gleichen. Aber auf der Agarplatte ist das Wachstum ein viel langsameres. Während bei Jensen und besonders bei Reichsanstalt die Platten schon am folgenden Tage üppig bewachsen sind, beginnen bei dem Smithschen Bacillus erst am 3. oder 4. Tage sich kleine Kolonien zu zeigen, die sehr langsam wachsen, keine Neigung zum Kriechen auf der Agarplatte haben und in ihrem Aufbau, wenn sie älter werden, eine ringförmige Schichtbildung aufweisen.

Auf der gewöhnlichen Gelatineplatte wächst der Smithsche Bacillus äußerst kümmerlich. Die Gelatine wird nicht verflüssigt. Lackmusmolke wird stark gebläut, aber nicht getrübt.

Traubenzucker wird nicht vergoren, Wachstum findet nur bei Zutritt des Luftsauerstoffes statt.

Ein mit dem Smithschen Bacillus hergestelltes Kaninchenimmunserum agglutinierte den eigenen Stamm, beeinflußte aber die Stämme Jensen und Reichsanstalt ebensowenig wie der Stamm Smith von den Immunseris dieser Stämme beeinflußt wurde. Wie Herr Professor Magnus feststellte, erwies sich der Smithsche Bacillus, wie dies ja nach den Literaturangaben nicht anders zu erwarten war, als stark pflanzenpathogen und erzeugte an den verschiedensten Pflanzen üppige Tumoren.

Nach diesen Feststellungen hatten wir also drei pflanzenpathogene, tumorerzeugende Stämme in Händen, die sich mikroskopisch zwar sehr ähnlich waren, in ihren kulturellen und serologischen Eigenschaften hingegen völlig voneinander abwichen. Es war daher naheliegend anzunehmen, daß die Tumorerzeugung keine spezifische Eigenschaft des Smithschen Bacillus, sondern ein weit mehr, als bisher bekannt, bei Bakterien verbreitetes Vorkommen ist.

Allerdings waren auch andere Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Zunächst war daran zu denken, daß die 3 Stämme durch mutative Veränderung auseinander hervorgegangen sein könnten, obgleich bei ihrer großen Verschiedenheit diese Annahme nicht gerade sehr viel Wahrscheinlichkeit besaß. Hingegen bestand natürlich nach der Feststellung der mitgeteilten Tatsachen von Anfang an der Verdacht, daß die in unsern Händen befindlichen Kulturen der Stämme Jensen und Reichsanstalt keine Rein-

kulturen seien, sondern das B. tumefaciens von Smith und Townsend neben dominierenden Verunreinigungen beigemischt enthielten. Wenn wir diese Annahme ablehnen zu müssen glaubten, so geschah es, weil:

1. Wir niemals, trotz zahlreicher in dieser Richtung unternommener Versuche, auf Agar- oder Gelatineplatten das B. tumefaciens Smith und Townsend auffinden konnten.

2. Die von isolierten Kolonien angelegten Kulturen sich wie die Ausgangskulturen als tumorerzeugned erwiesen.

3. Die Stämme sich, wie Professor Magnus feststellte, in ihrem Tumorbildungsvermögen wenigstens anfänglich qualitativ verschieden zeigten. So erzeugten die Stämme Jensen, Reichsanstalt und Kral auf Zuckerrübenscheiben deutliche Tumorbildung, während der Stamm Kiefer und alle tierpathogenen negative Resultate ergaben. Auf Pelargonium zonale hingegen ließ der Stamm Kiefer sehr schnell wachsende Tumoren entstehen, die in ihrer Entwicklung sogar den durch die Stämme Jensen, Reichsanstalt und Kral erzeugten vorauseilten.

Für Kartoffelpflanzen waren die von der Pflanze gezüchteten Stämme stark pathogen, aber auch drei vom Menschen stammende Kulturen, Kiefer, Peil und Schmidt, zeigten Anzeichen von Tumorbildung. Auf Fuchsia schließlich bildeten nur die Pflanzenstämme Jensen, Reichsanstalt und Kral Tumoren.

Wären in allen Kulturen die Smithschen Bazillen der wirksame Faktor gewesen, so hätte erwartet werden müssen, daß die Stämme zwar je nach der Menge der beigemischten Keime quantitativ verschiedenes Tumorbildungsvermögen zeigen, daß aber bei allen Planzen dieselben Verhältnisse wiederkehren würden.

Diesen Argumenten zum Trotz wurde dieser Verdacht durch ein zufälliges Ereignis wieder von neuem geweckt. Bei der Überimpfung unserer Stämme geschah es nämlich, daß eine Kultur des Smithschen Bacillus durch den vom Menschen gezüchteten Stamm Taegner verunreinigt wurde. Wie in unserer früheren Mitteilung ausgeführt wurde, entsprach dieser Stamm in seinen kulturellen und serologischen Eigenschaften vollkommen dem Stamm Reichsanstalt und unterschied sich von ihm nur durch das mangelnde Tumorbildungsvermögen. Infolge des außerordentlich schnellen Wachstums dieses proteusartigen Bazillus war das Smithsche Bacterium sofort vollkommen überwuchert. Nach mehreren täglich vorgenommenen Überimpfungen auf Agar konnten in der Kultur bei der Plattenaussaat keine Kolonien des B. tumefaciens mehr festgestellt werden. Trotzdem erwies sich diese Kultur bei der Überimpfung auf Planzen



genau so gut tumorerzeugend wie der Ausgangsstamm des B. tumefaciens.

Unsere Bemühungen waren nun unausgesetzt darauf gerichtet, das in dieser Kultur vermutete B. tumefaciens herauszuzüchten. Es war von vornherein klar, daß diese Aufgabe sehr schwierig sein würde. Da das B. tumefacieus außerordentlich langsam, das proteusartige Bacterium hingegen sehr rasch und diffus wächst, so mußte damit gerechnet werden, daß das B. tumefaciens schnell von diesem überwuchert werden würde. Wir mußten denn auch die Erfahrung machen, daß trotz möglichster Variation der Nährböden niemals Tumefaciens (Smith-)kulturen wuchsen.

Aber auch durch Abstechen ganz junger Einzelkolonien der proteusartigen Kolonien unseres Mischstammes gelang eine Trennung nicht, da auch die so isolierten Kolonien sich als pflanzenpathogen erwiesen.

Wir schlugen daher einen andern Weg ein. Wir überimpften den Mischstamm auf Bouillon und setzten nach eingetretener Trübung ein hochagglutinierendes, gegen den Stamm Taegner gerichtetes Immunserum hinzu. Nach völlig eingetretener Klärung impften wir von der überstehenden Flüssigkeit wiederum auf Bouillon ab und setzten, nachdem Wachstum eingetreten war, wiederum das agglutinierende Serum hinzu. Wir hofften, durch Wiederholung dieses Vorgehens das B. tumefaciens anzureichern. Aber auch dieser Weg erwies sich nicht als gangbar. Es gelang auf keine Weise, Kolonien des Smithschen Bacillus zu erhalten.

Um so unerklärlicher war die Tatsache, daß trotz beliebig häufiger Überimpfungen die Kultur ihr Tumorbildungsvermögen ungeschwächt erhielt.

Es waren nun zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen. Entweder bildete das B. tumefacieus mit dem Stamm Taegner in Symbiose Mischkolonien, die mikroskopisch und kulturell nicht zu trennen waren. Oder es handelte sich um eine Erscheinung, die der bei Dysenteriebazillen zuerst von Kuhn und Woithe beobachteten Paragglutination verwandt war. Wie diese Autoren beobachtet haben, werden Colibazillen, die aus dem Stuhl Ruhrkranker gezüchtet werden, bisweilen von Dysenterieserum hochgradig, ja bis zur Titergrenze dieses Serums agglutiniert.

Kuhn, Gildemeister und Woithe, Ebeling, Keysser, Lentz, Busson u. a. gelang es auch, durch gemeinschaftliche Züchtung von Ruhr- und Colibazillen in der künstlichen Kultur diesen Agglutinabilität durch Ruhrserum zu verleihen. Es wird also durch die Symbiose eine Eigenschaft der Ruhrbazillen auf das B. coli übertragen. In ähnlicher Weise könnte auch hier durch das gemeinschaftliche Wachstum das Tumorbildungsvermögen des B. tumefaciens auf den Stamm Taegner übertragen worden sein. Für diese Ansicht schien zu sprechen, daß nach den Versuchen



von Herrn Professor Magnus Tumorbildung im allgemeinen nur bei Verimpfung sehr großer Bakterienmengen auf die Pflanze eintrat. Bei den sicherlich ganz minimalen Mengen des B. tumefaciens, die bestenfalls in der Mischkultur enthalten sein konnten, hätte man daher erwarten sollen, daß diese entweder gar nicht oder nur sehr zögernd Tumoren bilden würden. Tatsächlich unterschied sie sich aber auch in der Geschwindigkeit der Tumorbildung kaum von der Ausgangskultur.

Trotz immer wieder in Angriff genommener, fast 2 Jahre fortgesetzter Versuche, gelang es uns jedoch nicht, zwischen diesen beiden Möglichkeiten eine Entscheidung herbei zu führen. Erst im letzten Jahr wurde durch eine zufällige Beobachtung die Frage weiter gefördert. Herr Professor Zettnow hatte von Herrn Professor Magnus eine Kultur des Stammes „Jensen" erhalten und teilte uns mit, daß er diese auf Gelatineplatten ausgesät und dort zwei verschiedene Arten von Kolonien beobachtet habe, die er als „feinkörnig" und „grobkörnig" bezeichnete. Die von diesen Einzelkolonien angelegten Reinkulturen wurden von mir zunächst auf ihr serologisches Verhalten geprüft. Es ergab sich, daß die „grobkörnigen" Kolonien mit unserm Stamm Jensen identisch waren, die „feinkörnigen" hingegen vom Serum des Stammes Krahl-Smith agglutiniert wurden. Bei der von Herrn Professor Magnus vorgenommenen Prüfung auf Pflanzenpathogenität erwies sich der „grobkörnige" Stamm als wirkungslos, der „feinkörnige" hingegen als stark pflanzenpathogen. Es konnte demnach keinem Zweifel unterliegen, daß der „feinkörnige" Stamm mit dem Smith-Townsendschen Bacillus identisch war.

Sofort wiederholte ich natürlich die schon früher so oft in Angriff genommenen Trennungsversuche, aber stets mit dem gleichen negativen Erfolg. Ich bat daher Herrn Professor Zettnow, den in meinem Laboratorium fortgezüchteten, stark pflanzenpathogenen Stamm nach seiner Methode zu prüfen. Sonderbarerweise gelang es nun auch Herrn Professor Zettnow nicht, aus meinen Kulturen die feinkörnigen Kolonien zu züchten. Bei der Besprechung unserer Versuchsanordnung ergab sich nun, daß Herr Professor Zettnow nicht den gewöhnlichen Fleischagar, sondern ein von ihm als Spirillenagar bezeichnetes Nährsubstrat der folgenden Zusammensetzung benutzt hatte:

Zu Fleischwasser wird 0·1 % Pepton hinzugesetzt. Reaktion neutral oder schwach sauer. Kein Kochsalz!

Nachdem meine Kulturen einige Male auf diesen Agar überimpft waren, gelang es nun in der Tat wieder, die feinkörnigen Kolonien daraus auf Gelatine zu züchten.



Ich wiederholte nun diese Versuche in meinem Laboratorium, indem ich den mir von Herrn Professor Zettnow freundlichst zur Verfügung gestellten „Spirillenagar“ benutzte. Wiederum aber fielen alle Versuche negativ aus. Die Ursache für dieses Versagen konnte nur noch in der Zubereitung der Gelatine zu suchen sein. Ich bat mir daher von Herrn Professor Zettnow einige Proben seiner Gelatine aus und machte auf dieser eine Aussaat meines Stammes, nachdem er mehrere Tage vorher auf Spirillenagar gezüchtet war. Die von Herrn Professor Zettnow verwandte Gelatine unterschied sich allerdings nicht unwesentlich von der meinigen und wurde nach der folgenden Vorschrift bereitet:

Fleischwasser oder Abkochungen von Kohlblättern werden mit 0·1 % Pepton versetzt. Die Reaktion bleibt neutral oder ganz schwach sauer. Kochsalz wird nicht hinzugefügt!

Nach diesem Verfahren gelang es mir nun in der Tat, wenn auch nicht in allen Versuchen, so doch gelegentlich, die feinkörnigen Kolonien auf der Gelatineplatte zu erhalten. Stets waren dieselben nur in geringer Zahl anzutreffen, etwa 4—5 auf der ganzen Platte unter vielen Hunderten der anderen Kolonien.

In gleicher Weise wie mit dem Stamm „Jensen“ gelang der Versuch mit dem Stamm „Reichsanstalt“, hingegen war es auch bei dem geschilderten Verfahren nicht möglich, im Stamm Kiefer das Bacterium tumefaciens, trotz zahlreich wiederholter Versuche, nachzuweisen. Ich bat daher Herrn Professor Magnus nochmals, die Kultur auf Pflanzenpathogeniät zu prüfen. In der Tat ergab sich nun die Erklärung meiner Befunde; denn die früher sehr virulente Kultur hatte ihr Tumorbildungsvermögen vollkommen eingebüßt.

Fassen wir nun unsere Ergebnisse zusammen, so kommen wir zu dem Schluß, daß, soweit bisher bekannt, nur der ursprünglich von Smith und Townsend beschriebene B. tumefaciens als Tumorerzeuger in Betracht kommt. Die Stämme Jensen und Reichsanstalt enthielten das B. tumefaciens, waren aber verunreinigt und von diesen Verunreinigungen so stark überwuchert, daß das B. tumefaciens in ihnen auf den üblichen Nährböden nicht mehr nachweisbar war. Erst bei Anwendung spezieller Nährsubstrate gelingt die Trennung des B. tumefaciens von seinen Verunreinigungen. Die von uns aus dem Meningitiseiter herausgezüchteten Bakterien sind daher nicht, wie wir angenommen hatten, mit pflanzenpathogenen Stämmen identisch. Nur im Fall „Kiefer“ war es uns gelungen, das B. tumefaciens (Smith und Townsend) vom Menschen zu züchten und zwar in Symbiose mit einem B. proteus. Da es sich jedoch in diesem Fall um eine Züchtung aus den Fäces und nicht aus dem Gewebe handelte,



so dürfte es auch hier nicht gerechtfertigt sein, dem B. tumefaciens eine menschenpathogene Rolle zuzuschreiben. Wahrscheinlich wurde es mit der Nahrung aufgenommen und im Darm ausgeschieden.

Von allgemeinerem Interesse scheint uns die Tatsache zu sein, daß der B. proteus den Smithschen Bacillus gewissermaßen in larvierter Form mitzuschleppen vermag. Auch andere Bakterien, wie die von uns beschriebenen coliartigen Bakterien scheinen zu dieser Symbiose befähigt. Man wird daher ganz besonders vorsichtig sein müssen, bevor man ein aus der Pflanze herausgezüchtetes Bacterium als Pflanzenkrebserreger ansieht.

Daß gerade das B. proteus diese Erscheinungen der Symbiose zeigt, läßt aber vielleicht an die eigentümlichen von Weil und Felix beim Fleckfieber gefundenen Verhältnisse denken. Möglicherweise spielen sich auch hier ähnliche Beziehungen zwischen dem von Weil und Felix gefundenen Proteusstamm und dem Erreger des Fleckfiebers ab, wie wir sie beim B. tumefaciens beobachtet haben.

Durch unsere Untersuchungen dürften auch kürzlich von Blumenthal und Hirschfeld mitgeteilte Befunde ihre Aufklärung erfahren. Diese Autoren züchteten aus einer Kultur des B. tumefaciens als Verunreinigung einen Diplococcus und einen Heubacillus, die beide auch bei lange fortgesetzter Züchtung starkes Tumorwachstum auf Pflanzen erzeugten. Da es ihnen auf keine Weise gelang, in diesen Kulturen das B. tumefaciens nachzuweisen, so schließen auch diese Autoren, wie wir dies anfänglich taten, daß das Tumorbildungsvermögen auf die verunreinigenden Bakterien übergegangen sei. Nach unsern Versuchen kann wohl kein Zweifel sein, daß auch in diesen Versuchen der Nachweis des mitwachsenden B. tumefaciens nur mißlang, weil geeignete Nährböden nicht zur Verfügung standen. Die von den Autoren auf Mohrrüben abgebildeten Tumoren scheinen mir übrigens in ihrer spezifischen Natur nicht sichergestellt zu sein, da auch auf Kontrollscheiben, wie Herr Professor Magnus noch näher zeigen wird, unter bestimmten Bedingungen mit durch Tumefacienstumoren leicht zu verwechselnde normale Callusbildungen entstehen können.



[Aus dem Bakteriologischen Feldlaboratorium Nr. 12.
(Leiter: R.-A. Doz. Dr. E. Löwenstein.)]

Untersuchungen über die Chininausscheidung im menschlichen Harn.[1]

Von

R.-A. Dozent Dr. E. **Löwenstein**, Wien

und

A.-A. Dr. S. **Neuschloss**,

Assistent am Pharmakologischen Institut in Budapest.

Über das Verhalten des Chinins bei länger fortgesetzter Behandlung liegen eigentlich nur wenig Angaben vor. Merkel fand, daß 12 bis 14 Prozent des Chinins vom normalen Hunde ausgeschieden werden. ,,Diese Zerstörung ist im Anfange der Chininfütterung nicht geringer wie später nach 4 Wochen dauernder Einverleibung.“ Kleine hat auch beim Menschen diesbezügliche Untersuchungen angestellt: ,,Ein junger Mensch bekam täglich 1 g innerlich durch 3 Monate. Die Ausscheidung bewegte sich vom Anfange bis zum Ende in den gewöhnlichen physiologischen Grenzen; eine deutliche Abnahme und somit eine vermehrte Zerstörung war nicht zu konstatieren.“ Auch Schmitz kommt zu dem Schlusse: ,,Bei langdauerndem Chiningebrauche wird die Fähigkeit des menschlichen Organismus, Chinin zu zerstören, nicht gesteigert.“ Mariani, zitiert nach Giemsa und Schaumann, hält eine Aufspeicherung des Chinins im Blute für möglich, eine Annahme, die diese Autoren dadurch widerlegen konnten, daß sie selbst bei Einverleibung toxischer Dosen Chinin im Blute nicht mit Sicherheit nachweisen konnten. Giemsa und Schaumann sind der Ansicht, daß eine Aufspaltung des Chinins wahrscheinlich sei, und begründen ihre Ansicht folgendermaßen: ,,Bei Einführung einer einmaligen mittleren Chiningabe (1 g) einerseits und wiederholter täglicher Einführung derselben Dosis andererseits, ist die relative

[1] Diese Arbeit wurde im November 1916 abgeschlossen.



Menge des wieder ausgeschiedenen Chinins im ersten Falle stets größer als im zweiten. Alle hierbei in Betracht kommenden Umstände deuten darauf hin, daß diese Differenz auf eine gesteigerte Aufspaltung des Chinins im Organismus bei wiederholter täglicher Chininzufuhr zurückzuführen ist."

Celli spricht sich in der 2. Auflage seines Werkes folgendermaßen über diese Frage aus: „Aus den Untersuchungen Gaglios und seiner Schüler geht hervor, daß Chininsalze (Bisulfur) trotz längerem Gebrauche (5 Monate) in mittleren Dosen der Zerstörung widerstehen, und noch im Urin nachweisbar sind. Das ist mit der Tatsache in Zusammenhang zu bringen, daß die Gewöhnung an kleinere und mittlere Dosen die kurative Wirkung der höheren Dosen nicht beeinträchtigt. Nicht einmal nach monatelangem Chiningebrauch entsteht Chininanhäufung, da es, sowie die Verabreichung aufhört, aus dem Organismus verschwindet. Nach jeder Unterbrechung wirkt das Chinin wie bei Individuen, die noch nie mit Chinin behandelt worden sind. Beim Chinin tritt also nicht, wie beim häufigem Gebrauch anderer Alkaloide (Morphium), ein Oxydationsprozeß ein, es hat im Gegenteil den Vorzug, immer gleich wirksam zu sein, auch bei denen, die es schon lange Zeit hindurch nehmen."

Unsere eigenen Versuche hatten zunächst das Ziel, sicherzustellen, bei welcher Verabreichung das Chinin am besten vom Organismus ausgenützt wird. An unserem großen Material von Malariakranken waren wir in der Lage, die Ausscheidungsverhältnisse des Chinins bei innerlicher, intravenöser und subkutaner bzw. intramuskulärer Einverleibung zu studieren.

Einer von uns hat vor kurzem Versuche veröffentlcht, aus welchen hervorging, daß zur Abtötung der Malariaplasmodien, vor allem aber der äußerst resistenten Halbmondformen, eine minimale Chininkonzentration im Blute durch mindestens 3 Stunden einwirken muß. Als diese Grenzkonzentration hat sich in den Versuchen Löwensteins $^1/_{100}$ Prozent durch 3 Stunden ergeben. Bei kleineren Chininkonzentrationen waren die Halbmonde im Blute selbst nach 5 Stunden nicht merklich verändert.

Es hat sich daher die Frage ergeben, mit welchem Applikationsmodus ohne Gefährdung des Individuums die relativ höchste Chininkonzentration im Blute zu erreichen und möglichst lange aufrecht zu erhalten ist.

Methodik und Versuchsanordnung.

Um die oben gestellte Frage zu beantworten, erscheint als einfachstes Verfahren die Bestimmung der Chininkonzentration im Blute in bestimmten Intervallen nach der Einverleibung. Dies stößt aber auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Als einzig brauchbare Methode der Chininbestimmungen



im Blute, über welche wir verfügen, erscheint nämlich die Extrahierung des Chinins mit Äther und Wägung des Rückstandes nach Abdampfen des Extraktionsmittels. Dieses Verfahren ist aber einmal durch seine Kompliziertheit bei einer größeren Anzahl Versuchen nicht verwendbar, dann aber auch bei den uns zur Verfügung gestandenen Behelfen nicht ausführbar gewesen.

Wir mußten nach einem Verfahren suchen, mit welchem wir uns schnell und einfach über die Chininkonzentration des Blutes orientieren konnten. Selbst auf annähernde Genauigkeit mußten wir von vornherein verzichten. Das war aber zur Beantwortung unserer Frage gar nicht notwendig.

Es ist aus den oben erwähnten Arbeiten bekannt, daß das ausgeschiedene Chinin den Körper fast ausschließlich mit dem Harn verläßt, während die auf anderem Wege ausgeschiedenen Chininmengen vernachlässigbar sind. Das Chinin erscheint schon kurze Zeit nach der Einverleibung im Urin, ist aber schon nach 48 Stunden nur in Spürchen mehr darin nachweisbar; es scheint daher die Annahme berechtigt, den Chiningehalt des Urins als Maß der jeweiligen Chininkonzentration im Blute zu betrachten, wie das übrigens schon Giemsa und Schaumann auch taten. Der Chiningehalt des Urins läßt sich aber mit einer für unsere Zwecke vollkommen ausreichenden Genauigkeit mit Hilfe einer qualitativen Alkaloid-Reaktion bestimmen. Die Reaktion beruht darauf, daß eine essigsaure Lösung von Kaliumquecksilberjodid (K_2HgJ_4) mit Chinin einen Niederschlag ergibt, welcher sich beim Erwärmen wieder löst. Durch diese letztgenannte Eigenschaft des Chininniederschlages läßt sich derselbe von allen anderen Niederschlägen, welche das Reagens im Urin verursachen kann (z. B. in Gegenwart von Eiweiß), unterscheiden. Diese Reaktion ist so empfindlich, daß sie in einer wässerigen Lösung, selbst bei einer Konzentration von 0·0005 Prozent, eine sichtbare Trübung ergibt. In unserem Falle, bei im Harn gelöstem Chinin, verliert die Probe an Empfindlichkeit, 0·005 Prozent Chinin lassen sich aber auch im Urin mit Bestimmtheit nachweisen.

Unsere Versuchsordnung war daher folgende: Wir ließen unsere Patienten in bestimmten Zeitabschnitten nach der Chinineinverleibung urinieren, führten mit den einzelnen Urinproben die oben angeführten Reaktionen aus und konnten uns aus dem Grade der eingetretenen Trübung ein ziemlich klares Bild über die jeweilige Chininkonzentration im Blute und vor allem über die Schwankungen derselben verschaffen. Die Intensität der eingetretenen Trübung haben wir mit Zahlen von 0 bis 5 bezeichnet.

Bei dieser Klassifikation bedeutet 0 Klarbleiben des Urins, 1 ganz leichte, 2 leichte, 3 deutliche, 4 starke Trübung und 5 einen Niederschlag.



Unsere Versuche haben wir teilweise an normalen Individuen, teilweise an solchen, welche schon längere Zeit mit Chinin behandelt waren, ausgeführt. In Anwendung kam die subkutane und intravenöse Injektion und die innerliche Einverleibung. Injiziert wurden in jedem Falle 5 ccm einer 10prozentigen Lösung von Chininum hydrochloricum. Der Urin wurde vor der Injektion, dann 5, 10, 20, 30 Minuten und 1 Stunde nach derselben untersucht, dann stündlich bis zu 12 Stunden und einmal nach 24 Stunden. Da aber in der Mehrzahl der Fälle bereits nach 12 Stunden die Reaktion negativ war, so wurden für die Tabellen nur die Resultate bis zu 12 Stunden benützt.

Besprechung der Versuche.

I. Normale, nie mit Chinin behandelte Individuen.

Zu diesen Versuchen wurden Patienten gewählt, die niemals Chinin genommen hatten. Das Chinin wurde bei 33 Patienten subkutan, bei 19 intravenös und bei 29 per os einverleibt. Die Auszüge aus den entsprechenden



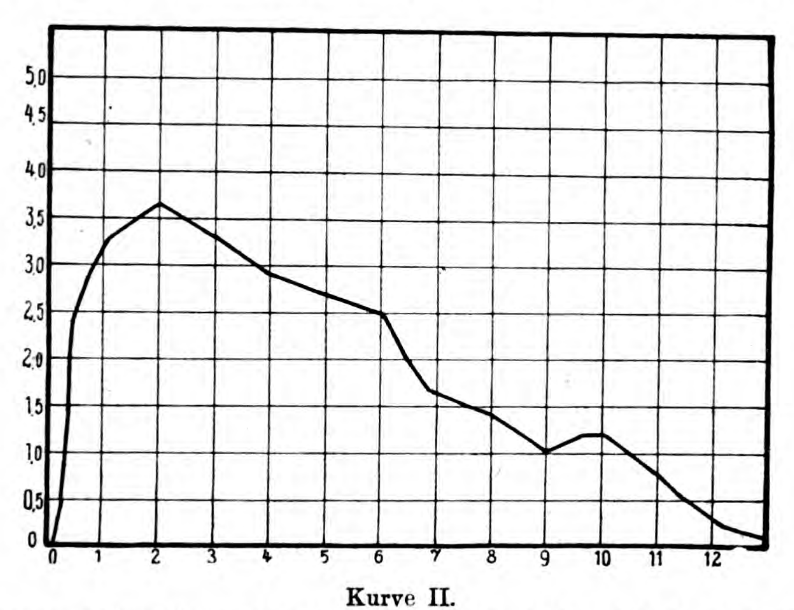
Kurve I.
Chininausscheidung bei normalen Individuen nach intravenöser Injektion.

Versuchsprotokollen sind aus den Tabellen I, II, III ersichtlich, während die Durchschnittszahlen aller Versuche in Kurvenform dargestellt auf den Kurven I, II, III zusammengefaßt sind.

Nach der intravenösen Injektion erscheint das Chinin oft schon nach 10 Minuten im Urin. Die Ausscheidung erreicht ihren Höhepunkt nach einer halben Stunde, fällt von der 3. Stunde sichtlich ab und wird gegen



die 12. Stunde gleich 0. Nach der subkutanen Injektion erscheint das Chinin auch nach 20 Minuten im Urin, der Höhepunkt wird aber erst nach



Kurve II.
Chininausscheidung bei normalen Individuen nach subkutaner Injektion.



Kurve III.
Chininausscheidung bei normalen Individuen nach innerlicher Verabreichung.

2 Stunden erreicht, die Ausscheidung bleibt aber auf einer ziemlichen Höhe bis zur 6. Stunde und ist in einzelnen Fällen selbst nach der 12. Stunde nicht vollkommen beendet.

Tabelle I.

Chininausscheidung bei **normalen** Individuen nach **intravenöser** Injektion.

Nr.	Name	Vor der Injektion	Minuten				Stunden												Urinmenge in 12 Stunden
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
11	Blum·nschein	0	0	0	0	5	5	0	3	2	0	0	—	—	—	—	—	—	950
12	Brstilo	0	0	5	4	4	4	4	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0	717
13	Paulu	0	0	5	4	3	3	3	3	2	3	2	0	0	0	0	0	0	971
14	Oresan	0	0	5	5	3	3	4	4	4	3	3	3	0	0	0	0	0	786
15	Strohmayer	0	0	4	3	3	3	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	819
16	Markovič	0	0	0	4	4	2	4	5	4	4	3	3	2	0	0	2	2	610
17	Sulak	0	0	0	5	5	5	5	4	3	2	2	2	0	3	2	0	0	624
18	Novakovič	0	0	0	5	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	2	0	402
19	Biba	0	0	1	4	4	4	5	5	5	4	3	0	0	0	0	0	0	773
20	Galua	0	0	4	4	4	4	4	4	3	2	0	0	2	2	0	0	0	896
21	Luketina	0	0	0	0	3	3	4	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	1022
22	Radulovič	0	0	4	5	5	5	3	3	2	2	2	2	2	2	2	0	0	748
23	Halilovič	0	0	0	3	5	4	4	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	1026
24	Jovanovič	0	0	0	3	5	5	4	4	4	3	3	3	3	2	2	2	0	803
36	Loučarski	0	0	0	2	3	5	4	4	4	4	3	2	3	3	2	0	0	644
37	Keser	0	0	5	5	5	5	5	4	4	4	3	3	3	2	3	0	0	711
38	Csóka	0	0	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	947
39	Dobri	0	0	0	0	2	3	3	3	4	4	3	3	2	0	0	0	0	973
40	Bunysan	0	0	0	2	3	4	4	3	3	3	2	0	2	0	0	0	0	1020

Tabelle II.

Chininausscheidung bei **normalen** Individuen nach **subkutaner** Injektion.

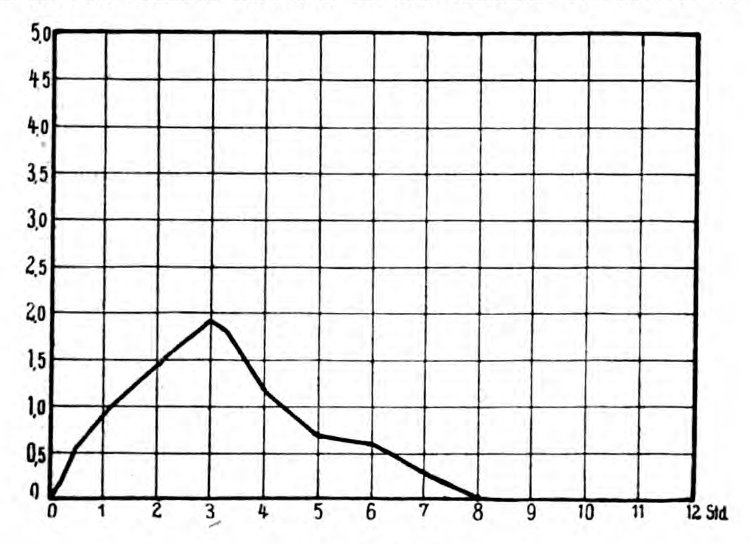
Nr.	Name	Vor d. Inj.	Minuten				Stunden												Urinmenge nach 12 Stunden
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
1	Spinka	0	—	—	—	5	5	5	5	4	4	3	3	3	3	2	1	0	700
2	Kekić	0	0	0	0	3	3	3	3	2	2	3	3	0	0	2	2	0	404
3	Domudovič	0	0	1	2	3	4	4	4	0	0	0	0	0	0	2	2	2	515
4	Sághy	0	0	1	2	3	4	4	5	3	3	2	0	0	0	0	0	0	959
5	Mittroff	0	0	2	3	3	4	4	4	4	4	4	3	0	0	2	2	0	761
6	Bedarevič	0	0	2	2	3	3	3	3	3	3	2	0	0	0	2	2	0	539
7	Janosy	0	0	0	1	2	3	3	3	4	4	3	3	3	3	4	3	4	795
8	Pigl	0	0	0	2	4	4	5	5	4	4	4	4	3	2	3	2	2	522
9	Czalbert	0	0	0	1	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	0	517
10	Janič	0	0	0	1	2	3	3	3	4	3	3	3	3	2	3	3	0	385
41	Medeerič	0	0	0	0	2	2	2	3	3	2	0	0	0	0	2	0	0	751
42	Puszta	0	0	0	0	2	3	4	4	4	4	3	2	2	2	2	2	0	738
43	Pópa	0	0	0	0	2	4	3	4	3	3	2	0	2	0	0	0	0	1014
44	Fodras	0	0	0	0	3	4	4	4	3	4	3	3	2	0	0	0	0	1270
45	Balázs	0	0	0	0	3	3	3	3	4	3	2	2	2	0	0	0	0	1224
46	Milinkovič	0	0	2	2	2	3	4	2	0	3	3	3	2	2	3	0	0	233
47	Juratovič	0	0	0	4	4	4	4	4	3	0	3	0	2	2	0	0	0	589
48	Radanoff	0	0	0	0	1	2	4	4	3	2	3	0	0	0	0	0	0	565
49	Krsič	0	0	0	1	1	2	4	4	4	3	3	0	0	0	3	0	0	611
50	Keller	0	0	0	2	4	4	4	3	2	3	3	3	0	0	0	0	0	820
51	Fućker	0	0	0	1	2	4	2	4	4	4	3	3	2	2	2	0	0	382
52	Pavič	0	0	0	0	2	4	5	4	3	3	3	3	2	0	0	0	0	812
53	Bikić	0	0	1	2	2	4	4	4	3	3	2	3	3	0	0	0	0	439
54	Markovič	0	0	0	0	0	2	2	4	4	3	3	3	2	2	0	0	0	775
55	Pingulač	0	0	0	0	0	1	4	5	4	3	3	0	3	0	0	0	0	935
56	Jevremovič	0	0	0	0	0	0	4	4	4	2	2	3	2	3	3	0	0	829
57	Vukovic	0	0	0	4	4	4	4	4	4	4	3	2	3	3	2	0	0	741
58	Vasilje	0	0	0	0	2	4	4	0	2	4	4	3	0	0	0	0	0	996
59	Bojan	0	0	0	0	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1094
60	Babič	0	0	0	1	2	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	969
61	Stromar	0	0	0	0	0	2	4	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1411

Tabelle III.

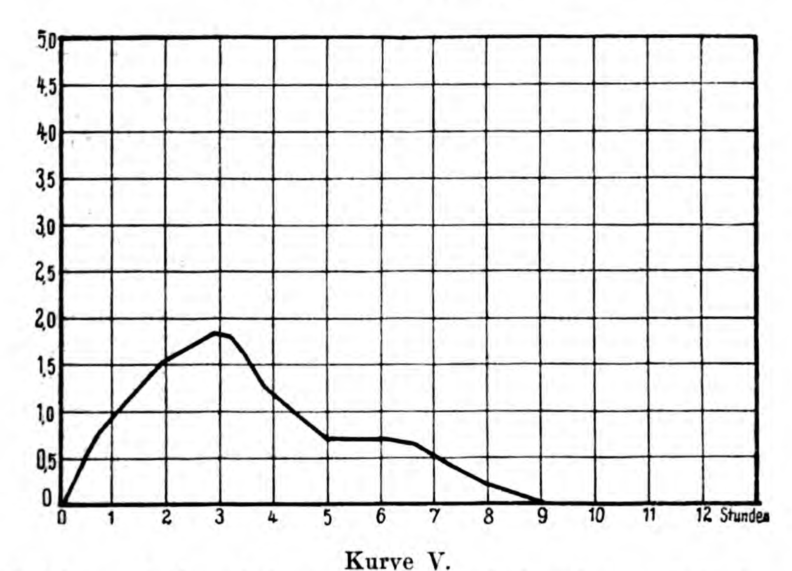
Chininausscheidung bei **normalen** Individuen nach **innerlicher** Verabreichung.

Nr.	Name	Vor d. Inj.	Minuten	Stunden												Urinmenge in 12 Stunden
		0	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
85	Balázs	0	0	2	3	3	3	4	2	2	2	0	0	0	0	1353
86	Bozić	0	0	4	3	2	2	3	0	0	0	0	0	1	0	2056
87	Steg	0	1	4	3	4	4	4	3	3	0	0	2	3	3	1233
88	Madič	0	0	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	3	2	814
89	Čavič	0	1	4	4	5	4	3	4	2	3	2	2	3	3	956
90	Pannič	0	2	4	4	0	3	2	0	0	3	3	2	0	0	935
91	Milak	0	0	2	0	3	3	4	3	3	3	2	3	3	3	1311
92	Stanislarevič	0	0	2	4	4	4	4	3	3	3	2	3	3	3	1139
93	Minkovič	0	0	3	4	5	5	4	3	2	2	2	0	1	0	1671
94	Sekulič	0	0	4	5	4	4	3	3	4	4	4	4	4	3	656
95	Bilič	0	0	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	0	0	1048
96	Reinsprach	0	0	3	4	5	4	3	1	3	3	3	3	3	3	1092
97	Sperkutz	0	0	0	3	1	3	2	3	3	3	2	2	2	2	1579
98	Brgojevič	0	0	0	2	0	0	3	3	2	2	2	2	1	0	1191
99	Ciwogari	0	0	2	2	5	2	2	3	2	1	1	0	1	1	1155
100	Csant	0	1	3	4	2	2	2	0	0	0	0	0	1	1	793
101	Debelič	0	0	0	0	0	4	4	2	2	0	0	0	1	0	1787
102	Momeslovič	0	0	4	3	2	3	3	2	2	0	0	0	0	0	1285
103	Brdjan	0	0	0	0	0	0	3	2	2	2	0	0	2	0	2424
104	Glavakovič	0	0	3	2	2	3	2	4	3	3	0	2	2	2	1004
105	Volič	0	0	3	4	4	4	3	2	2	2	2	0	0	0	701
106	Radisič	0	0	2	3	4	4	2	2	2	2	0	0	0	0	1308
107	Pjevič	0	0	2	5	2	3	4	4	4	2	2	2	3	3	1246
108	Juratovič	0	0	2	2	4	4	3	2	2	1	0	0	1	0	734
109	Babič	0	0	1	1	4	4	4	2	3	3	2	2	2	2	1440
110	Baráth	0	0	3	4	4	4	3	3	1	2	0	0	0	0	770
111	Milovanovič	0	0	5	5	4	4	4	2	2	2	0	0	0	0	929
112	Vukovič	0	0	5	5	3	3	3	4	4	0	3	3	2	1	493
113	Radanoff	0	0	2	3	4	4	4	4	4	3	1	1	1	1	793

Nach innerlicher Darreichung des Chinins wurden die ersten Spuren desselben mittels unserer Methode in den meisten Fällen erst nach einer



Kurve IV.
Chininausscheidung bei parenteral vorbehandelten Individuen nach intravenöser Injektion.

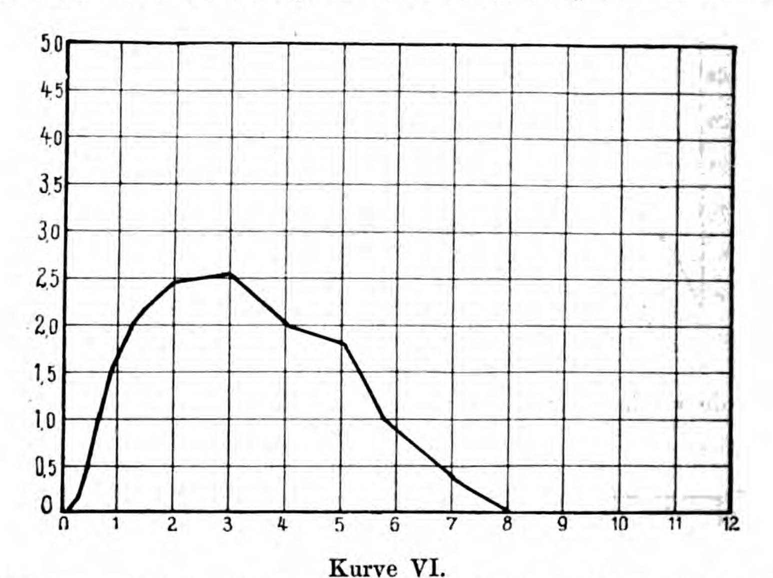


Kurve V.
Chininausscheidung bei parenteral vorbehandelten Individuen nach subkutaner Injektion.

Stunde ausgeschieden. Die Ausscheidung verbleibt von nun an bis zur 5. Stunde auf unveränderter Höhe, sinkt von da an langsam ab, erreicht den Nullpunkt aber erst gegen 24 Stunden.

Die Chininausscheidung nach subkutaner Injektion scheint demnach doch wesentlich von der nach intravenöser Einverleibung abzuweichen, da die Ausscheidungsdauer wesentlich verlängert wird.

Der Höhepunkt wird naturgemäß etwas später erreicht, hält aber dafür längere Zeit an, so daß die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Chinins nicht viel weniger zu betragen scheint, als nach intravenöser Injektion. Diese Tatsache steht auch in guter Übereinstimmung mit der Beobachtung



Kurve VI.
Chininausscheidung bei parenteral vorbehandelten Individuen nach innerlicher Verabreichung.

von Giemsa und Schaumann, die feststellen konnten, daß die Chininausscheidung nach Einverleibung mehrerer kleiner Chininquanten immer größer war, als nach Einverleibung derselben Chininmenge in einer Dosis. Durch die langsam vor sich gehende Resorption des Chinins von der Injektionsstelle kommt das Alkaloid nach subkutaner Einverleibung eben nur langsam in die Blutbahn.

Dasselbe gilt natürlich in noch höherem Maße von der internen Einverleibung.

II. Versuche mit Chinin an Patienten, welche schon längere Zeit mit Chinin behandelt worden waren.

Wir teilten unsere Versuche an chininbehandelten Patienten in zwei Gruppen und unterschieden zwischen Patienten, welche Chinin parenteral erhalten hatten, und Patienten, welche das Chinin bloß innerlich genommen hatten.

Tabelle IV.

Chininausscheidung bei **parenteral vorbehandelten** Individuen nach **intravenöser** Injektion.

Nr.	Name	Vor d. Injekt.	Minuten				Stunden												Urinmenge in 12 Std.	Vorbehandlung
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
62	Derynek	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	769	0·5 g intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
63	Macinka	0	0	0	0	0	2	3	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	852	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
64	Dolowski	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	978	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
65	Tomica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	956	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
66	Wolf	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	758	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
67	Kovačs	0	0	0	0	2	3	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1068	1·0 subk. 13. X.—19. X.
68	Spahič	0	0	0	2	3	3	3	3	3	2	3	2	0	0	0	0	0	642	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
69	Becič	0	0	0	0	0	2	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1004	0·5 intrav. 30. IX.—8. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
70	Beganovič	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1135	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
71	Grosič	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1187	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
72	Kosmerl	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	789	1·0 subk. 13. X.—19. X.

Tabelle V.

Chininausscheidung bei **parenteral vorbehandelten** Individuen nach **subkutaner** Injektion.

Nr.	Name	Vor d. Injekt.	Minuten				Stunden												Urin-menge	Vorbehandlung
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	in 12 Std.	
25	Maciuka	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	587	0·5 g intravenös 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
26	Dolowski	0	0	0	1	1	2	3	3	3	3	2	0	0	1	0	0	0	444	0·5 intravenös 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
27	Michaly	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	2	2	0	0	0	0	0	542	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
28	Wolf	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	554	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
29	Koubek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	658	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
30	Derynek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	640	0·5 intravenös 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
31	Sonleiter	0	0	0	2	2	2	2	3	0	2	2	0	0	0	0	0	0	868	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
32	Teglás	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	707	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
33	Szeuci	0	0	0	0	2	2	3	3	2	2	2	2	2	0	0	0	0	607	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
34	Tomica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1209	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
35	Reich	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	793	0·5 intrav. 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.
73	Michaly	0	0	0	0	0	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	618	0·5 intrav. 9. X., 10. X. 1·0 subk. 11. X.—16. X.

74	Koubek	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	728	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
75	Sonleitner	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1465	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
76	Szeuci	0	0	0	0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	791	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
77	Teglás	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	893	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
78	Hora	0	0	0	2	3	3	3	4	4	2	2	2	0	0	0	0	0	660	1·0	subk. 13. X.—19. X.
79	Mesič	0	0	0	0	0	2	2	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	1337	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
80	Seč	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1029	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
81	Richter	0	0	0	0	2	3	4	4	3	2	2	3	2	0	0	0	0	917	0·5	intrav. 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
82	Ryba	0	0	0	0	1	1	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	730	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
83	Zormann	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1394	0·5	intrav. 9. X., 10. X.
																				1·0	subk. 11. X.—16. X.
84	Dobiš	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	2	3	0	0	0	0	0	570	1·0	subk. 13. X.—19. X.



Tabelle VI.

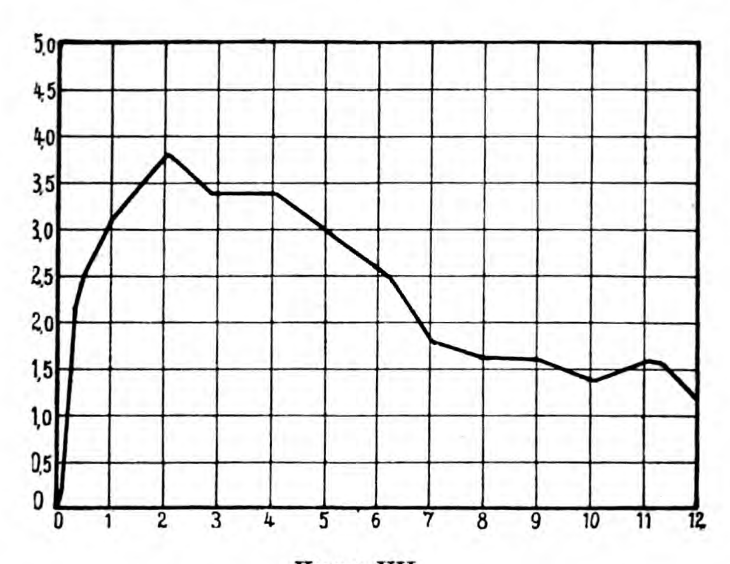
Chininausscheidung bei **parenteral vorbehandelten** Individuen nach **innerlicher** Verabreichung.

Nr.	Name	Vor d. Injekt.	Min.	Stunden												Urin-menge	Vorbehandlung
		0	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	in 12 Std.	
114	Basiuk. . .	0	0	4	4	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	460	1·0 g subkutan 13. X. bis 23. X.
115	Jarmoluk .	0	0	3	4	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	786	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
116	Wagner . .	0	2	2	3	4	3	3	3	0	0	0	0	0	0	740	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
117	Schmidthub.	0	0	3	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	1358	1·0 subkutan 14. X. bis 24. X.
118	Ansorger. .	0	1	3	4	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	952	1·0 subkutan 14. X. bis 24. X.
119	László . .	0	2	3	3	4	4	4	3	2	0	0	0	1	0	1012	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
120	Kolaróv . .	0	0	1	5	4	4	3	2	0	0	0	0	0	0	737	1·0 subkutan 16. X. bis 24. X.
121	Jovič . . .	0	0	2	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	1095	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
122	Heribau . .	0	0	1	3	5	4	4	3	2	2	2	2	0	0	559	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
123	Feszek . .	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2233	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
124	Sitario . .	0	0	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1998	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
125	Mach . . .	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1683	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
126	Ulrich . . .	0	0	4	4	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0	738	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
127	Sukuterčau.	0	0	4	5	5	4	3	2	0	0	0	0	0	0	815	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
128	Selley . . .	0	0	3	5	4	4	4	2	2	0	0	0	1	0	636	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
129	Krkeljas . .	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	787	1·0 subkutan 14. X. bis 24. X.
130	Heczko . .	0	0	1	2	3	3	3	0	0	0	0	0	0	0	1160	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
131	Karča . . .	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1953	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
132	Kauris . .	0	0	2	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	958	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
133	Rumpler .	0	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1065	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
134	Rusič . . .	0	0	0	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	1259	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
135	Kurtovič .	0	0	2	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	908	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
136	Pintarič . .	0	0	3	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	0	580	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
137	Beslič . . .	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	874	1·0 subkutan 13. X. bis 23. X.
138	Govedarica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1418	1·0 subkutan 14. X. bis 24. X.

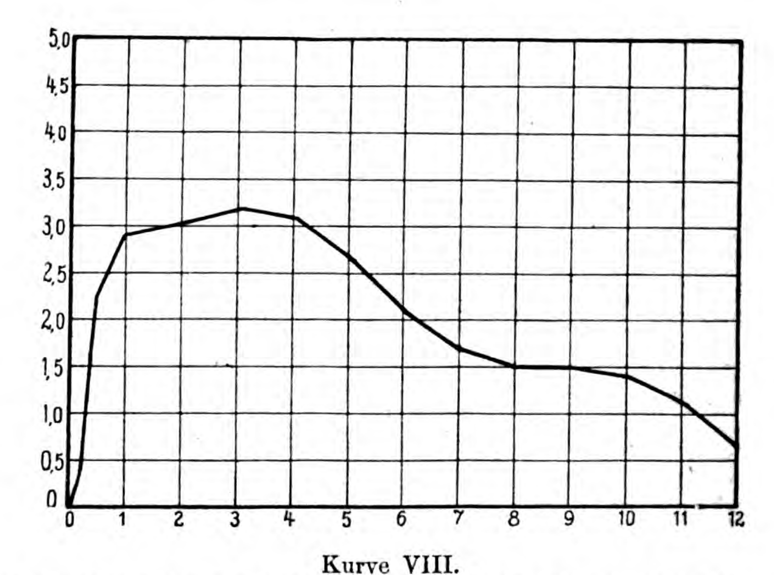
139	Hilzsánsky	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1352	0·5	intravenös 29. IX. bis 20. X.
140	Cellarek . .	0	0	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1066	0·5	intravenös 29. IX. bis 23. X.
141	Tubič . . .	0	1	3	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	737	0·5	intravenös 5. X. bis 21. X.
142	Fodor . . .	0	0	0	1	1	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1342	0·5	intravenös 18. IX. bis 27. X.
143	Vegh . . .	0	0	2	3	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	1294	0·5	intravenös 18. IX. bis 27. X.
144	Erdös . . .	0	0	3	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	1145	0·5	intravenös 18. IX. bis 27. X.
145	Kobič . . .	0	0	2	2	3	3	4	2	0	0	0	0	0	0	751	1·5	subkutan 20. X. bis 1. IX.
146	Kotak . . .	0	0	2	2	2	3	3	2	0	0	1	0	0	0	481		
147	Rofin . . .	0	0	0	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	1177	1·5	subkutan 17. X. bis 28. X.
148	Pjevač . .	0	0	0	1	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	1177	0·5	intravenös 20. IX., 28. IX.
																	1·5	subkutan 10. X. bis 21. X.
149	Cepalek . .	0	0	0	2	3	1	3	2	0	0	0	0	0	0	813	0·5	intravenös 28. IX., 30. IX., 8. X.
																	1·5	subkutan 10. X. bis 21. X.
150	Blatterič .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1360	0·5	Intravenös 11. X.
																	1·0	subkutan 17. X. bis 24. X.
151	Bukor . . .	0	0	3	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	948	0·5	intravenös 14. IX. bis 9. X.
																	1·0	subkutan 11. X. bis 25. X.
152	Dicker . . .	0	0	3	4	3	3	3	2	1	0	0	0	0	0	567	0·5	intrav. 14. IX., 3. X., 4. X., 7. X.
																	1·0	subkutan 11. X. bis 28. X.
153	Faller . . .	0	0	2	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1791	1·0	subkutan 11. X. bis 23. X.
154	Gorgijczuk	0	0	4	4	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	1162	1·0	subkutan 11. X. bis 25. X.
155	Heusel . .	0	0	1	3	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	1612	1·0	subkutan 11. X. bis 28. X.
156	Tezek . . .	0	0	0	1	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0	639	1·0	subk. 11.—19. X., 2·0 g s.k. 20.—28. X.
157	Portecetio .	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1	1	0	0	0	939	1·0	subkutan 11. X. bis 28. X.
158	Russ . . .	0	2	3	3	4	3	3	2	1	1	1	0	0	0	1197	1·0	s.k. 11.—19. X., 2·0 g s.k. 20.—28. X.
159	Stankić . .	0	1	1	2	3	2	2	2	2	1	0	0	0	0	908	1·0	subkutan 11. X. bis 24. X.
160	Miduluk . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	970	1·0	subkutan 19. X. bis 28. X.
161	Mirović . .	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1720	1·0	subkutan 19. X. bis 28. X.
162	Schuhl. . .	0	0	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1293	1·0	subkutan 11. X. bis 23. X.
163	Pesti . . .	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1933	0·5	intravenös 29. IX. bis 9. X.
																	1·0	subkutan 11. X. bis 23. X.
164	Kotyo . .	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	900	0·5	intravenös 4. IX. bis 9. IX.
																	1·0	subkutan 10. X. bis 21. X.

A. Versuche an parenteral vorbehandelten Patienten.

Zu diesen Versuchen wählten wir diejenigen unserer Malariapatienten, welche während ihrer Behandlung mindestens 10 Injektionen erhalten



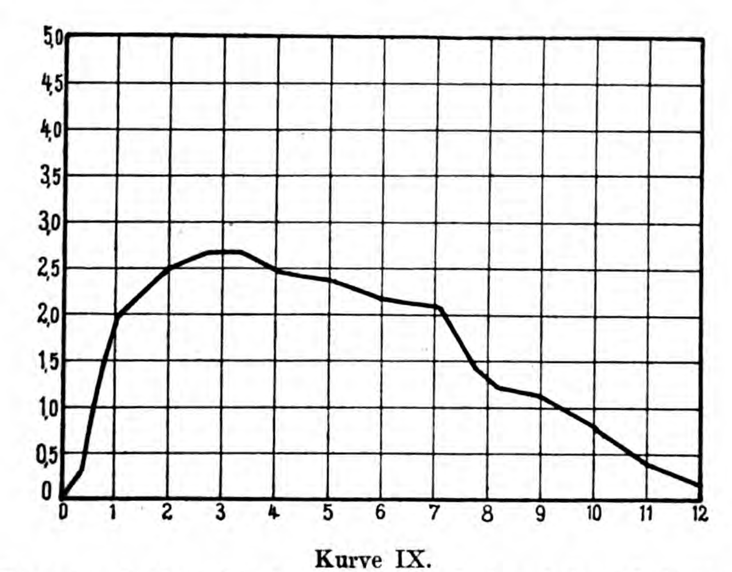
Kurve VII.
Chininausscheidung bei innerlich vorbehandelten Individuen nach intravenöser Injektion.



Kurve VIII.
Chininausscheidung bei innerlich vorbehandelten Individuen nach subkutaner Injektion.

hatten. Die Vorbehandlung jedes einzelnen und auch die Versuchsergebnisse enthalten die Tabellen IV, V, VI. Die Durchschnittszahlen der einzelnen Versuche sind aus den Kurven IV, V, VI ersichtlich.

Versuche mit intravenöser Injektion wurden an elf bereits intravenös behandelten Patienten ausgeführt. Von diesen wurde das Chinin bei dreien nach der Injektion überhaupt nicht ausgeschieden; bei allen anderen auch in wesentlich geringerer Menge, als bei den vorher nicht behandelten Patienten. Dementsprechend steigt Kurve IV viel langsamer an als Kurve I, erreicht ihren niedrigen Höhepunkt erst nach 3 Stunden und ist nach 8 Stunden wieder zum Nullpunkt herabgesunken. Ähnlich



Kurve IX.
Chininausscheidung bei innerlich vorbehandelten Individuen nach innerlicher Verabreichung.

verhält sich auch die Ausscheidungskurve nach subkutaner Injektion. Sie steigt nur allmählich an, erreicht ihren niederen Höhepunkt nach 3 Stunden und ist nach 9 Stunden wieder bei ihrem Nullpunkt angelangt.

Die Chininausscheidung bei den parenteral vorbehandelten Patienten ist also einerseits deutlich verzögert, andererseits aber auch im ganzen bedeutend herabgesetzt. Ob das nun als eine Folge der gesteigerten Chininspaltung im Organismus, einer Bindung oder Maskierung desselben oder Herabsetzung der Durchlässigkeiten der Nieren für Chinin anzusehen ist, wollen wir vorläufig unbeantwortet lassen. Auf jeden Fall wird durch die parenterale Behandlung eine wesentliche Änderung im Verhalten des Organismus gegenüber diesem Alkaloide erreicht.



Bei innerlicher Verabreichung des Chinins wird die Ausscheidung durch die vorhergegangene parenterale Chininkurve in ähnlichem Sinne beeinflußt, was sich in erster Reihe in der kurzen Dauer der Ausscheidung äußert, doch erscheint auch hier die Wirkung der Gewöhnung in der Verringerung der Gesamtausscheidungsmenge, wenn auch diese Verringerung nicht so groß ist, wie sie bei parenteraler Prüfung eintritt. Der Verlauf der Ausscheidungskurve bei parenteraler Behandlung und nachfolgender innerlicher Zufuhr hat aber doch viel mehr Ähnlichkeit mit dem Verlaufe der Ausscheidungskurve bei intern Behandelten, nur ist die Ausscheidungsdauer abgekürzt, und die Gesamtausscheidungsmenge geringer.

Es muß also der Zerstörungsort des auf stomachalem Wege resorbierten Chinins bei parenteral vorbehandelten Patienten jenseits der Einmündungsstelle des intern resorbierten Chinins liegen, wenn eben der Fehlbetrag an ausgeschiedenem Chinin bei parenteral Vorbehandelten überhaupt auf einer Zerstörung desselben beruht. Welches Organ diese Rolle übernimmt, muß späteren Versuchen vorbehalten bleiben. Grosser, ein Schüler A. Plehns, versuchte durch Leberdurchblutung bei Hunden den Ort der Chininzerstörung zu ermitteln und kam zu dem Schlusse, daß die Leber dafür verantwortlich zu machen ist; sogar die Entstehung des Schwarzwasserfiebers bringt Grosser mit einer Störung der Leberfunktion in dem Sinne einer Unfähigkeit der Chininzerstörung in Zusammenhang. In der Tat haben Giemsa und Schaumann bei zwei Schwarzwasserpatienten eine Vermehrung der Chininausscheidung beobachtet.

B. Versuche an innerlich vorbehandelten Patienten.

Zu diesen Versuchen sind Malariakranke verwendet worden, bei welchen das Chinin ausschließlich per os verwendet worden war. Zum Versuche geschah die Einverleibung an 30 Individuen mittels intravenöser, an 30 mittels subkutaner Injektion und an 30 mittels innerlicher Darreichung derselben Dosis Chinin. Die Versuchsergebnisse sind in Tabellen VII, VIII, IX bzw. auf Kurven VII, VIII, IX zusammengestellt. Der Verlauf der Ausscheidungskurve nach den einzelnen Einverleibungsarten scheint nicht wesentlich von der entsprechenden bei normalen Individuen abzuweichen. Der einzige Unterschied scheint darin zu liegen, daß der Höhepunkt der Ausscheidung bei innerlich vorbehandelten Patienten etwas später erreicht wird als bei normalen Individuen. Eine Chiningewöhnung, wie wir sie nach parenteraler Vorbehandlung auftreten sehen, tritt demnach bei innerlichem Gebrauch des Chinins sicherlich nicht auf.



Tabelle VII.

Chininausscheidung bei **innerlich vorbehandelten** Individuen nach **intravenöser** Injektion.

Nr.	Name	Vor d. Injekt.	Minuten				Stunden												Urinmenge in 12 Std.	Vorbehandlung: Chinin per os
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
165	Krajnović	0	0	2	3	2	3	3	4	3	3	2	2	1	0	2	2	2	1006	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
166	Dukić	0	4	5	5	5	5	5	4	3	1	3	1	0	0	0	2	2	754	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
167	Zagorczak	0	0	1	3	3	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	1	0	415	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
168	Leitheim	0	0	3	3	4	3	3	4	3	3	3	1	1	1	0	1	0	680	7. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
169	Bácsi	0	0	0	1	2	3	4	3	3	2	3	1	0	1	0	3	3	737	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
170	Toth	0	0	1	3	4	4	4	3	3	3	2	1	0	0	2	1	1	497	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
171	Šlivka	0	0	0	0	0	0	2	3	3	3	2	2	0	1	0	1	1	653	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
172	Zagar	0	0	0	1	1	2	3	4	4	3	3	3	3	2	2	3	2	875	10. X.—1. XI. 1·0 g tägl.
173	Michalec	0	0	1	3	4	5	5	4	4	4	3	3	3	1	2	2	0	781	5. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
174	Basarab	0	0	0	1	2	3	4	3	4	3	2	2	1	1	2	2	1	488	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
175	Radić	0	0	0	2	3	4	3	3	3	3	3	3	2	2	1	3	2	721	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
176	Łukić	0	0	1	3	4	4	5	5	5	4	3	3	3	3	3	2	0	804	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
177	Bojanić	0	0	0	1	2	3	3	3	3	3	2	0	0	0	0	1	1	441	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
178	Téli	0	0	0	0	1	2	3	3	4	4	3	3	3	3	3	2	2	358	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
179	Sobačić	0	0	1	3	3	4	3	3	4	4	3	2	1	1	0	1	0	1060	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
180	Jovanović	0	0	0	2	3	4	4	4	3	3	1	1	2	2	1	1	1	627	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
181	Jovčić	0	0	0	1	2	3	3	3	4	4	3	1	1	2	0	1	1	831	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
182	Csokai	0	0	4	5	3	3	3	3	1	2	0	0	0	1	0	1	0	1191	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
183	Hndak	0	0	1	2	1	2	4	3	4	3	3	1	1	1	0	1	1	767	20. X.—5. XI. 1·0 g tä3l.
184	Kocur	0	0	2	3	4	4	3	3	3	3	3	3	2	2	2	0	0	588	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
185	Loucan	0	0	0	3	3	3	4	3	3	3	2	1	1	1	0	0	0	960	5. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
186	Vatris	0	0	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	3	2	3	2	2	860	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
187	Pasta	0	0	3	4	3	4	5	4	3	4	3	1	1	1	0	0	0	507	14. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
188	Berić	0	1	1	1	2	3	3	4	5	4	3	3	3	4	3	3	2	600	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
189	Andrić	0	1	1	3	4	4	5	4	4	3	5	3	3	3	3	3	3	441	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
190	Rybarski	0	0	0	1	2	3	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	700	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
191	Zivković	0	0	0	0	1	3	4	4	4	4	3	3	4	4	3	3	3	472	26. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
192	Petrović	0	0	2	3	3	3	4	4	4	3	3	2	3	3	3	3	2	644	5. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
193	Polak	0	1	1	2	3	4	4	4	3	3	2	1	2	3	2	0	0	987	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.



Tabelle VIII.

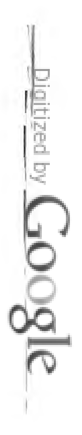
Chininausscheidung bei **innerlich vorbehandelten** Individuen nach **subkutaner** Injektion.

Nr.	Name	Vor d. Injekt.	Minuten				Stunden												Urinmenge	Vorbehandlung: Chinin per os
		0	5	10	20	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	in 12 Std.	
194	Angyal	0	1	0	3	3	4	4	3	2	2	2	0	2	2	1	1	0	607	14. X.—6. XI. 1·0 g tägl.
195	Rózsa	0	0	0	1	1	2	2	2	1	1	1	0	0	1	0	0	0	938	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
196	Apró	0	0	1	3	2	4	2	2	1	3	2	0	1	0	0	0	0	361	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
197	Mild	0	0	1	1	1	2	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	701	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
198	Stefan	0	0	1	3	3	2	2	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0	507	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
199	Vinković	0	0	2	3	4	4	3	3	3	2	1	2	1	1	2	1	0	1150	27. X.—5. XI. 1·0 ,,
200	Šorvić	0	0	0	1	2	1	1	2	3	2	1	2	1	1	2	1	0	1068	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
201	Džukić	0	0	0	0	0	0	1	2	3	2	0	0	1	1	0	0	0	1168	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
202	Nagy	0	0	0	0	2	3	3	3	4	3	3	3	1	2	1	1	0	401	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
203	Burda	0	0	0	3	4	4	4	5	4	3	2	1	0	0	0	0	0	742	21. X.—5. XI. 1·0 ,,
204	Bardak	0	0	0	0	2	3	3	3	3	3	1	0	0	0	0	0	0	659	21. X.—5. XI. 1·5 ,,
205	Nádasdy	0	0	0	3	5	4	4	4	4	3	2	3	3	3	3	3	2	777	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
206	Hubaczka	0	0	0	2	3	4	4	4	3	3	2	1	1	0	0	0	0	678	23. X.—5. XI. 1·0 ,,
207	Sinkovič	0	0	0	0	0	3	3	3	3	3	2	2	2	—	—	—	—	472	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
208	Vaucia	0	0	0	1	2	2	2	3	3	3	3	2	2	1	2	2	0	668	10. X.—5. XI. 1·0 ,,
209	Stefanesku	0	0	0	1	2	3	3	4	4	3	3	2	1	1	2	1	0	887	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
210	Bohočan	0	0	0	0	0	3	4	4	4	3	2	1	2	1	1	2	1	600	20. X.—5. XI. 1·5 ,,
211	Darnić	0	0	0	1	3	3	3	3	3	2	1	0	0	2	2	0	1	636	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
212	Dávid	0	0	0	0	0	2	1	3	1	2	2	0	0	2	0	0	1	1291	15. X.—5. XI. 1·0 ,,
213	Gjukić	0	0	3	3	4	3	3	4	3	0	1	2	2	3	3	2	0	601	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
214	Vuković	0	0	1	2	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4	4	3	3	473	5. X.—5. XI. 1·0 ,,
215	**Antal**	0	0	0	0	1	2	2	3	4	4	3	3	2	2	2	2	2	941	5. X.—5. XI. 1·0 ,,
216	**Birus**	0	0	1	2	2	2	2	2	3	3	3	0	0	3	3	3	2	486	25. X.—5. XI. 1·0 ,,
217	**Mócz**	0	0	0	0	1	3	3	3	3	3	3	2	3	2	2	2	2	647	10. X.—5. XI. 1·0 ,,
218	**Tóth**	0	0	1	2	2	2	3	4	4	3	4	2	1	2	1	0	0	539	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
219	**Sierota**	0	0	2	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	2	1	1	0	616	28. X.—5. XI. 1·5 ,,
220	**Wolz**	0	0	0	0	2	3	4	3	3	3	3	3	3	2	2	0	1	927	25. X.—5. XI. 1·5 ,,
221	**Kotioka**	0	0	0	0	1	2	3	3	4	4	3	3	2	2	2	1	0	865	14. X.—5. XI. 1·5 ,,
222	**Matasić**	0	0	1	4	4	4	4	3	3	3	2	3	3	3	2	2	1	780	20. IX.—5. XI. 1·0 ,,
223	**Fried**	0	0	0	0	0	1	2	4	4	4	3	2	2	1	2	2	2	747	14. X.—5. XI. 1·0 ,,

Tabelle IX.

Chininausscheidung bei **innerlich vorbehandelten** Individuen nach **innerlicher** Verabreichung.

Nr.	Name	Vor der Injektion	Min.	Stunden												Urinmenge in 12 Std.	Vorbehandlung: Chinin per os
		0	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
224	Berić	0	1	4	4	4	4	3	3	3	3	2	2	0	1	456	20. X.—5. XI. 1·0 g tägl.
225	Dabić.	0	0	1	3	2	3	3	3	3	3	2	0	0	0	671	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
226	Wolz	0	0	2	3	3	2	3	2	1	0	2	1	0	0	924	25. X.—5. XI. 1·5 ,,
227	Poležaj	0	1	3	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0	0	631	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
228	Kozioka	0	0	2	1	2	2	3	3	1	0	0	0	0	1	1288	14. X.—5. XI. 1·5 ,,
229	Andrić	0	0	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2	0	0	611	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
230	Matasić	0	0	3	3	4	4	4	4	3	2	2	2	2	0	641	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
231	Rybarski	0	0	2	3	3	3	3	3	3	1	1	0	1	0	965	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
232	Zivković	0	0	3	4	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	1188	26. X.—5. XI. 1·0 ,,
233	Petrović	0	0	1	3	3	2	2	1	1	0	1	1	0	0	541	5. X.—5. XI. 1·0 ,,
234	Fleischmann . .	0	0	3	3	3	1	2	2	2	0	0	0	0	0	717	10. X.—5. XI. 1·0 ,,
235	Kispal	0	1	3	3	3	0	0	0	2	0	0	0	0	0	630	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
236	Raketić	0	2	4	4	3	3	3	3	2	3	2	1	1	0	767	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
237	Fried	0	0	0	1	2	2	3	3	3	1	1	2	1	1	863	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
238	Polak	0	1	3	3	3	3	3	3	3	2	2	1	0	0	949	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
239	Horváth	0	0	0	1	2	0	0	0	3	2	2	1	0	0	665	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
240	Habdija.	0	0	1	2	2	3	3	3	3	4	2	1	0	0	385	5. X.—5. XI. 1·0 ,,
241	Jolič	0	0	2	3	3	3	4	4	4	3	1	1	0	0	786	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
242	Vojna	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	560	14. X.—5. XI. 1·0 ,,
243	Mikor.	2	4	4	4	5	5	5	5	5	3	2	2	1	1	583	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
244	Pahl	0	0	1	3	3	4	4	2	2	1	2	1	0	0	730	24. X.—5. XI. 1·0 ,,
245	Kraus, Franz . .	0	0	3	4	2	3	2	2	3	1	2	0	2	1	749	23. X.—5. XI. 1·5 ,,
246	Matić.	0	0	0	1	3	2	1	1	1	1	0	0	2	2	1125	27. X.—5. XI. 1·5 ,,
247	Knježević	0	0	1	3	3	3	3	2	2	1	1	2	1	0	467	20. X.—5. XI. 1·5 ,,
248	Kadić	0	0	1	1	2	2	3	3	2	2	1	0	1	0	770	15. X.—5. XI. 1·5 ,,
249	Polmann	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	498	10. X.—5. XI. 1·0 ,,
250	Czornyj	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1073	20. X.—5. XI. 1·0 ,,
251	Kraus, Michaely	0	0	4	4	4	3	3	3	2	0	1	2	0	0	949	10. X.—5. XI. 1·0 ,,
252	Meučik	0	0	1	3	4	4	3	4	3	3	0	0	1	1	446	14.X.—5. XI. 1·0 ,,
253	Keller	0	0	1	1	2	2	3	2	2	1	3	0	0	0	853	14. X.—17. X. 1·0 ,,



Zusammenfassung.

1. Bei normalen Individuen ist die Chininausscheidung 12 Stunden nach der Einverleibung von 0·5 g im wesentlichen bereits beendet. Der Höhepunkt der Ausscheidung wird bei intravenöser Injektion nach einer halben Stunde, bei subkutaner Injektion nach 2 Stunden, bei innerlicher Einverleibung zwischen der 2. bis längstens 5. Stunde erreicht.

2. Bei parenteral vorbehandelten Individuen und parenteraler Zufuhr des Chinins ist die Chininausscheidung in drei Punkten geändert: a) Die Gesamtausscheidungsmenge ist geringer, b) die Ausscheidungsdauer ist kürzer, c) der Höhepunkt der Ausscheidung wird später erreicht.

3. Bei parenteral vorbehandelten Individuen und interner Chininzufuhr ist zwar die Ausscheidungsdauer verkürzt, die Gesamtausscheidungsmenge geringer als bei intern Vorbehandelten, aber der Höhepunkt der Ausscheidung wird in derselben Zeit erreicht wie bei intern mit Chinin behandelten Patienten.

4. Die Chininausscheidung bei innerlich vorbehandelten Patienten ist den normalen gegenüber zwar etwas verzögert, indem der Höhepunkt der Ausscheidung später erreicht wird, die Ausscheidungsmenge aber nicht deutlich nachweisbar herabgesetzt.



[Aus dem Hygienischen Institut Rostock,
Direktor s. Zt. Geheimrat Prof. Dr. Pfeiffer. —
Abt. Untersuchungsstelle Schwerin.
(Vorstand: Prof. Dr. Gassner.)]

Meningokokkenuntersuchungen anläßlich der Schweriner Genickstarreepidemie des Winters 1915/16.

Von

Prof. Dr. **Gustav Gassner**
in Rostock.

Die im folgenden mitgeteilten Beobachtungen sind anläßlich der Schweriner Genickstarreepidemie 1915/16 gemacht; sie erheben auf erschöpfende Behandlung der in Betracht kommenden Fragen des Meningokokkennachweises, Feststellung und Bedeutung der Keimträger u. a. keinen Anspruch; die vielfachen auf diesen Gebieten anzutreffenden Unsicherheiten und Widersprüche lassen jedoch eine, wenn auch nachträgliche Mitteilung der in Schwerin an einem besonders großen Beobachtungsmaterial gewonnenen Erfahrungen wünschenswert erscheinen.

Als sich im Winter 1915/16 in der Schweriner Garnison die Genickstarrefälle häuften, und von Prof. Pfeiffer-Rostock unter den gesunden Mannschaften eine größere Anzahl von Keimträgern festgestellt war, wurde auf Antrag des letzteren im Einverständnis der maßgebenden Militär- und Zivilbehörden eine eigene bakteriologische Untersuchungsstelle in Schwerin errichtet, die speziell zur Ermöglichung einer schnellen bakteriologischen Diagnose von Neuerkrankungen und der Kontrolle der Keimträger bestimmt war, und deren Leitung dem Verf. übertragen wurde. So habe ich in der Zeit von Ende Januar bis Ende Mai 1916 insgesamt etwa 19000 Untersuchungen auf Genickstarrekeime vorgenommen, von denen der weitaus überwiegende Teil auf die Untersuchung von Rachenabstrichen entfällt. Bei der Durchführung der Untersuchungen wurde ich in dankenswerter Weise von Herrn Dr. Richter-Schwerin unterstützt; an 2 Tagen beteiligte



sich Herr Prof. Much-Hamburg an der Vornahme von Rachenabstrichen und der mikroskopisch-serologischen Prüfung der auf Aszitesagar gewachsenen Kolonien.

Seit dem 27. November 1915 bis zu der am 22. Januar 1916 beginnenden Tätigkeit der Schweriner Untersuchungsstelle waren insgesamt 10 Fälle von Weichselbaumscher Meningitis vorgekommen, von denen 5 letal ausgingen; die bakteriologische Diagnose war vom hygienischen Institut Rostock (Geheimrat Prof. Dr. Pfeiffer) gestellt. Bei den Erkrankungen handelte es sich ausnahmslos um Angehörige des in Schwerin liegenden X-Regiments. Die von Prof. Pfeiffer vorgenommene Durchuntersuchung der gesamten Schweriner Garnison auf Keimträger führte zu dem Ergebnis, daß in dem erwähnten X-Regimente 5·7 Prozent Keimträger festgestellt wurden, während die Regimenter Y und Z, in denen keine Erkrankungen vorlagen, nur 2·5 bzw. 1·0 Prozent Keimträger aufwiesen.

So lagen die Dinge beim Beginn der Tätigkeit der Schweriner Untersuchungsstelle. Zu den schon berichteten Erkrankungen kamen in den nächsten Wochen noch 11 weitere bakteriologisch als Meningitis Weichselbaum sichergestellte Fälle, von denen 6 wieder auf das X-Regiment, 1 auf das Y-Regiment und 4 auf die Zivilbevölkerung entfielen. Von den 7 erkrankten Militärpersonen starben 6, die 4 erkrankten Zivilpersonen starben ausnahmslos. In die letzten Tage des Januar fallen 3, in den Februar 7, in den März 1 Erkrankung.

In allen Erkrankungsfällen erfolgte die Feststellung des Krankheitserregers durch die Untersuchung des Lumbalpunktates. Rachenabstriche wurden ebenfalls regelmäßig vorgenommen, führten jedoch ausnahmslos zu negativen Ergebnissen. Es sei an dieser Stelle schon erwähnt, daß von den zahlreichen isolierten Keimträgern (fast 1000) auch nicht ein einziger erkrankte, sondern daß sich die Erkrankungen ausschließlich aus Personen rekrutierten, bei denen Genickstarrekeime im Rachen vorher nicht gefunden waren und auch während der Erkrankung nicht nachgewiesen werden konnten.

Die mikroskopische Untersuchung des Lumbalpunktates erfolgte sofort nach Entnahme und nach 15 bis 20stündiger Anreicherung mit Traubenzuckerbouillon im Brutschrank. In 10 von 11 Fällen gelang der mikroskopische Nachweis gram-negativer, z. T. intrazellulär gelegener Diplokokken im Lumbalpunktat. In allen 11 Fällen wurde außerdem mit Erfolg der kulturelle Nachweis geführt; nach 24 bis 48stündiger Bebrütung, in einem Fall erst nach 72 Stunden entwickelten sich auf Aszitestraubenzuckeragar Meningokokkenkolonien des bekannten Aussehens, die zunächst nochmals mikroskopisch (Gramfärbung) und gleichzeitig durch Mikroagglutination

geprüft wurden (agglutinierendes Serum des Rostocker hygienischen Institutes, Titer 1:3200, angewendet in 1:50, Kontrollserum der gleichen Tierart (Kaninchen) in 1:25 und Kontrolle in physiol. Kochsalzlösung).

In der Mehrzahl der Fälle ergab die Mikroagglutination ein eindeutiges positives Resultat; in insgesamt 4 Fällen jedoch versagte sie, indem sich die aus dem Lumbalpunktat gezüchteten Kolonien nicht oder nur schwer agglutinabel zeigten. Da die Mikroagglutination ein endgültiges Urteil über das agglutinatorische Verhalten einer Bakterienart nicht gestattet, so wurde sie durch den ausführlichen Agglutinationsversuch gestützt; leider konnten infolge Zeitmangels nur 3 Stämme auf diesem Wege geprüft werden:

		Ergebnis des Agglutinationsvers. bei		
		Stamm Stamer	Stamm Hacker	Stamm Schoppenhauer
Rostocker Meningokokken-serum (Kaninchenserum, Titer 1:3200)	1: 100	+	+	±
	1: 200	+	±	—
	1: 400	+	±	—
	1: 800	+	—	—
	1:1600	+	—	—
	1:3200	+	—	—
	1:6400	±	—	—
Kontrollserum (Kaninchenserum)	1: 100	—	±	—
	1: 200	—	—	—
	1: 400	—	—	—
	1: 800	—	—	—
	1:1600	—	—	—
	1:3200	—	—	—
Phys. Kochsalzlsg.		—	—	—
		Ergebnis der Mikroagglutination		
Rostocker Serum	1:50	+	—	—
Kaninchenserum	1:25	—	—	—

Mikroagglutination und ausführliche Agglutination stimmten also in diesen Fällen genau überein und ergaben, daß die aus den verschiedenen Lumbalpunktaten gezüchteten Stämme sich serologisch verschieden verhalten können. Damit war festgestellt, daß es sich bei den verschiedenen Krankheitsfällen der Schweriner Epidemie nicht um einen einzigen Erreger, sondern um serologisch verschiedene Stämme des Meningococcus Weichselbaum handelte. Ähnliche Verhältnisse sind ja auch schon von anderen Autoren, z. B. Klinger und Fourman[1] beobachtet worden.

[1] R. Klinger u. F. Fourman, Zur Bakteriologie und Prophylaxe der Meningitis epidemica. *Münch. Med. Wochenschr.* 1915, S. 1037.



Neben dem sehr hochwertigen Rostocker Serum wurde noch ein Meningokokkenserum des Kais. Gesundheitsamtes (Eselserum, Titer 1:800) zur Untersuchung herangezogen. Bereits die Mikroagglutinationsversuche mit diesem Serum führten zu einem gänzlich abweichenden Ergebnis gegenüber den Befunden mit dem Rostocker Serum. Der am 29. I. aus dem Lumbalpunktat gezüchtete Stamm Drechsel zeigte gegenüber Rostocker und K. G. A.-Serum folgendes Verhalten bei Mikroagglutination auf dem Deckglas bzw. Objektträger:

		Ergebnis der Mikroagglutination bei Stamm Drechsel
Rostocker Serum	1: 25	+
	1: 50	+
	1:100	+
Kontrollserum (Kaninchenserum)	1: 25	—
K. G. A.-Serum	1: 25	±
	1: 50	±
	1:100	—
Kontrollserum (Eselserum)	1: 25	±

Der eindeutig positiven Mikroagglutination mit Rostocker Serum steht also ein als negativ anzusprechendes Ergebnis bei Verwendung des K. G. A.-Serums gegenüber. Nicht minder bedeutende Unterschiede wurden bei anderen Stämmen beobachtet; auch der mit den Stämmen Stamer und Schoppenhauer durchgeführte ausführliche Agglutinationsversuch mit K. G. A.-Serum zeitigte ein von dem weiter oben beschriebenen entsprechenden Versuch mit Rostocker Serum gänzlich verschiedenes Resultat. Stamm Stamer, der mit Rostocker Serum bis zur Titergrenze (1:3200) eindeutig agglutinierte, tat dieses mit K. G. A.-Serum nur bis 1:100 und zeigte dazu im Kontrollserum eine Mitagglutination von fast gleicher Stärke, so daß der Agglutinationsversuch nicht als positiv angesprochen werden kann. Andererseits hatte Stamm Schoppenhauer mit Rostocker Serum (s. o.) keine Agglutination gezeigt, agglutinierte aber dafür mit K. G. A.-Serum deutlich bis 1:400, ohne im Kontrollserum (1:100 bis 1:400) eine Mitagglutination zu zeigen.

Genau die gleichen Unterschiede wurden, wie hier schon erwähnt sei, auch bei der Prüfung der aus Rachenabstrichen gewonnenen Stämme beobachtet. Am 15. und 16. März wiesen von 72 Stämmen, die auf Grund mikroskopischer (Gramfärbung, ungleiche Tingierbarkeit, ungleiche Korngröße, Tetradenlagerung) und kultureller (Menschenblut-Traubenzucker-Agar-



Platte) Untersuchung als Meningokokken angesprochen waren, bei der Mikroagglutination mit Rostocker Serum 49, mit K. G. A.-Serum nur 13 eine eindeutige positive Agglutination auf. Wegen Mitagglutination im Kontrollserum mußten bei dem Kontrollserum zum Rostocker Serum (Kaninchen-S.) 1, bei dem Kontrollserum zum K. G. A.-Serum (Esel-S). dagegen 10 als nicht agglutinierend ausgeschaltet werden. Das K. G. A.-Serum ergab also ungleich geringere Werte und zeigte in höherem Maße störende Mitagglutination im Kontrollserum. Auffallend war weiter, daß die mit K. G. A.-Serum agglutinierten Stämme bis auf einen Stämme waren, die mit dem Rostocker Serum nicht agglutinierten. Wegen der erhaltenen, überaus geringen positiven Ergebnisse von Agglutinationsversuchen mit K. G. A.-Serum wurde dieses für die Mikroagglutination der aus Rachenabstrichen gezüchteten Kolonien nicht verwendet, sondern für die laufenden Untersuchungen ausschließlich das Rostocker Serum herangezogen.

Eine Kontrolle der Mikroagglutination durch die ausführliche Austitration wurde an insgesamt 23 aus Rachenabstrichen gezüchteten Stämmen vorgenommen. Für das Rostocker Serum stimmten Mikroagglutination und ausführliche Agglutination in allen Fällen überein; für das K. G. A.-Serum machten sich Unterschiede geltend, die jedoch eine Gesetzmäßigkeit nicht erkennen ließen. In 3 Fällen zeitigte die ausführliche Agglutination ein positives Ergebnis, während die Mikroagglutination versagte; andererseits mußte 1 Fall, bei dem die Mikroagglutination eindeutig positiv war, ausgeschaltet werden, da sich bei der ausführlichen Austitration doch eine unzulässige Ausflockung im Kontrollserum ergab.

Wichtig ist, daß auch die Ergebnisse mit den aus Rachenabstrichen gezüchteten Stämmen zeigen, daß die beiden verwendeten Sera nur ganz bestimmte und anscheinend verschiedenartige Meningokokkenstämme agglutinieren. Diese Beobachtung deutet darauf hin, daß diese Sera mittels verschiedener Meningokokkenstämme gewonnen sind, und daß die untersuchten und jeweils agglutinierenden Stämme diesen Ausgangsstämmen nahe stehen. Das verwendete Rostocker Serum war nach freundlicher Mitteilung von Herrn Geheimrat Pfeiffer mittels eines aus dem Lumbalpunktat eines an Weichselbaumscher Meningitis erkrankten Dragoners in Parchim gezüchteten Stammes gewonnen; über die Herkunft des K. G. A.-Serums stehen mir Angaben nicht zur Verfügung.

Auf Grund eines negativen Agglutinationsversuches mit nur einem Serum läßt sich nach dem Vorstehenden die Menningokokkennatur eines sonst typischen Stammes nicht bestreiten; dementsprechend habe ich bei Lumbalpunktaten stets, bei Stämmen aus Rachenabstrichen von Ende Februar an auch diejenigen Fälle, die nicht agglutinierten, als Meningo-

kokken angesprochen, wenn sie sonst, d. h. morphologisch, färberisch und kulturell typisch waren. Zur kulturellen Prüfung bediente ich mich mit ausgezeichnetem Erfolge der von Schottmüller[1] eingeführten und von Zeißler[2] durch Traubenzuckerzusatz verbesserten Menschenblut-Traubenzucker-Agar-Platte (1 Teil Menschenblut auf 4 Teile Nähragar mit 2 Prozent Traubenzucker). Alle, auch die nicht agglutinierenden Stämme, zeigten hier das charakteristische, von Schottmüller beschriebene grauviolette Wachstum. Der v. Lingelsheimschen Zuckernährböden habe ich mich zur Prüfung der aus Lumbalpunktat gezüchteten Stämme im Hinblick auf die mit der Menschenblut-Traubenzucker-Agar-Platte erhaltenen eindeutigen Ergebnisse nicht bedient; bei Stämmen aus Rachenabstrichen von Keimträgern kamen sie in insgesamt 14 Fällen zur Anwendung. Dextrose wurde stets, Lävulose nie vergoren; Maltose versagte in 2 Fällen. Die Abgrenzung gegenüber Gonokokken war also keine absolut zuverlässige; es sei bemerkt, daß die beiden Meningokokkenstämme, welche den Maltoselackmusagar nicht röteten, durch das Rostocker Serum eindeutig agglutiniert wurden, während andererseits auf Menschenblut-Traubenzucker-Agar gezüchtete Gonokokken wohl ebenfalls Maltose nicht vergoren, sich aber durch Meningokokkenserum nicht agglutinabel erwiesen. Eine sichere Unterscheidung zwischen Meningo- und Gonokokken gestatten also die Lingelsheimschen Nährböden nicht. Praktisch ist eine solche Unterscheidung, wie auch Hancken[3] betont, weniger wichtig, da die Wahrscheinlichkeit, in Rachenabstrichen Gonokokken statt Meningokokken anzutreffen, eine sehr geringe sein dürfte. Soweit meine allerdings mehr gelegentlichen Beobachtungen reichen, vermochten außerdem die aus Rachenabstrichen gezüchteten Stämme 3. Generation auf Agar ohne Mencheneiweißzuwachs zu wachsen, was ebenfalls gegen Gonokokken spricht.

Der Untersuchung der Lumbalpunktate von 11 Genickstarrefällen, zu denen sich noch ein weiterer durch Mischinfektion von Pneumokokken und Streptokokken bedingter Meningitisfall hinzugesellt, stehen fast 19000 Untersuchungen von Rachenabstrichen gegenüber. Sie zerfallen in 3 Gruppen: 1. Rachenabstriche an Meningitiskranken, 2. Rachenabstriche zur Eruierung von Keimträgern, 3. Rachenabstriche zur Kontrolle der gefundenen Keimträger auf Keimfreiheit.

---

[1] H. Schottmüller, Über Meningitis cereprospinalis epidemica (Weichselbaumsche Meningitis). *Münch. Med. Wochenschr.* 1905. S. 1617, **1683**, 1729.

[2] J. Zeißler u. F. Riedel, Zwei Fälle von Meningokokkensepsis ohne Meningitis und ihre Diagnose. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1917. S. 258.

[3] W. Hancken, Zur Bakteriologie der Meningokokken. *Zentralbl. f. Bakt.* I. Abt. Orig. 1916. Bd. LXXVIII, S. 365.

Was die Rachenabstriche an Meningitiskranken anbetrifft, ist weiter oben schon erwähnt, daß sie ausnahmslos zu negativen Ergebnissen führten. Es gilt das für Abstriche vor, während und nach der Erkrankung; im Fall Drechsel wurden insgesamt 13 Abstriche vorgenommen, ohne daß sich ein positiver ergab. Besonderes Interesse verdienen die folgenden Beobachtungen. Am 11. Februar erkrankte eine Schweriner Verkäuferin F. unter schwersten Meningitiserscheinungen; Untersuchung des Lumbalpunktates ergab reichlich Meningokokken, Rachenabstrich war negativ. Die Betreffende wohnte bei einer Familie Sch., deren Angehörige sofort am 12. Februar auf Meningokokken untersucht wurden. Die Abstriche blieben trotz sorgfältigster Entnahme und sorgfältigster Durchuntersuchung negativ; trotzdem erkrankte am 17. Februar der 15jährige Sch., am 18. Februar die 66jähr. Frau Sch. an Meningitis Weichselbaum. In allen Fällen wurden im Gegensatz zu den negativen Rachenabstrichen im Lumbalpunktat mikroskopisch und kulturell Meningokokken nachgewiesen.

Diese Befunde stehen mit den sonstigen in Schwerin gemachten Beobachtungen in Einklang, wonach sich die Neuerkrankungen an Meningitis stets aus Personen rekrutierten, bei denen etwaige vorherige Rachenabstriche keine Anwesenheit von Meningokokken ergeben hatten. Es widerspricht das der neueren englischen Mitteilung[1], wonach angeblich in jedem Meningitisfall der gleiche Krankheitserreger sowohl im Rachenabstrich wie im Lumbalpunktat angetroffen wird. Die Schweriner Beobachtungen, bei denen im Nasenrachenraum der Erkrankten niemals Genickstarrekeime gefunden wurden, während andererseits von fast 1000 größtenteils isolierten Keimträgern niemand erkrankte, warnen davor, Rachenabstriche in klinisch zweifelhaften Fällen zur Diagnosestellung heranzuziehen, wie das auch neuerdings wieder von verschiedenen Seiten (Hochhaus[2], Švestka[3]) gemacht wird.

Die Technik der Entnahme und Untersuchung der Rachenabstriche kann die Ursache der negativen Rachenabstriche bei Meningitiskranken nicht wohl sein, da mit der gleichen Technik bei den ausgedehnten Umgebungsuntersuchungen teilweise außerordentlich hohe Keimträgerprozente festgestellt werden konnten. Die Entnahme erfolgte mittels sterilen Tupfers von der hinteren Wand des Nasenrachenraumes; das entnommene Material wurde unmittelbar nach der Entnahme auf Aszitesagar ausgestrichen,

---

[1] „Times". Die Bekämpfung einer ansteckenden Krankheit in der Armee. Von dem ärztlichen Mitarbeiter. *Times* vom 15. I. 1917.

[2] H. Hochhaus, Über die abortiven Formen der Meningitis cerebrospinalis. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1915. S. 1185.

[3] V. Švestka, Meningokokkensepsis. *Wiener klin. Wochenschr.* 1915. S. 1319.

und die Platten nach Möglichkeit spätestens 3 Stunden nach der Entnahme 40 bis 44 Stunden bei 37° bebrütet.

Die Untersuchungen auf Keimträger umfaßten in der Hauptsache die Schweriner Garnison; von der Schweriner Bevölkerung wurden Rachenabstriche im allgemeinen nur insoweit entnommen, als die betreffenden Zivilpersonen mit Meningitiskranken bzw. Keimträgern in Berührung gekommen waren. Zu diesen Untersuchungen kommen dann noch etwa 2000 Rachenabstriche von Militärpersonen aus Neustrelitz, die in der folgenden Zusammenstellung keine Aufnahme gefunden haben. Dagegen sind die Ergebnisse der Rachenuntersuchungen von Militärpersonen auswärtiger Garnisonen, die sich vorübergehend in Schwerin aufhielten, ebenfalls wiedergegeben. Die vielfachen Nachuntersuchungen der isolierten Keimträger sind in der folgenden Zusammenstellung nicht enthalten, diese umfaßt vielmehr nur Untersuchungen an Personen, die noch nicht untersucht bzw. bei denen Genickstarrekeime bei einer früheren Untersuchung nicht festgestellt waren (siehe Tabelle nächste Seite).

Aus der Zusammenstellung folgt, daß die in der Zeit vom 25. Januar bis 31. März durchgeführten Keimträger-Untersuchungen zu den verschiedenen Zeitpunkten verschieden hohe Werte lieferten. Im Februar wurden ungleich geringere Prozente festgestellt als im März. Da nun nach den weiter oben gemachten Mitteilungen die Neuerkrankungen an Genickstarre bis auf einen ganz vereinzelten Fall vom 16. März im Februar aufhörten, so scheint die obige Zusammenstellung darauf hinzuweisen, daß dem Nachlassen der Erkrankungen ein Ansteigen der Keimträger entspricht.

Eine derartige Schlußfolgerung ist jedoch nicht statthaft; bei der Beurteilung der in der folgenden Tabelle enthaltenen Daten muß unter allen Umständen berücksichtigt werden, daß die Diagnose der aus Rachenabstrichen gezüchteten Kolonien im Februar und März nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgte, und daß auch noch andere Momente einen unmittelbaren Vergleich der im Februar und März erhaltenen Prozentzahlen unmöglich machen.

Als ich Ende Januar die ersten Umgebungsuntersuchungen ausführte, legte ich im Hinblick auf die bei vielen Autoren anzutreffende Einschätzung der serologischen Prüfung als Schlußstein der Meningokokkendiagnose (Hancken)[1] ausschließlichen Wert auf das Ergebnis der Agglutination. In diesen Untersuchungen der ersten Wochen wurde alles, was bei der Mikroagglutination (Rostocker Serum 1:50, Kontrollserum 1:25) eindeutig agglutinierte, als Meningokokken angesprochen, alles andere nicht.

[1] **Hancken, a. a. O.**



Untersuchung von Militär- und Zivilpersonen in Schwerin auf Meningokokkenkeimträger in der Zeit vom 25. Januar bis 31. März 1916.

Daten der Untersuchung	Regiment X in Schwerin			Regiment Y in Schwerin			Regiment Z in Schwerin			Sonstige Militärpersonen (Lazarettpersonal usw.) in Schwerin			Zivilpersonen in Schwerin			Auf Durchreise oder Urlaub in Schwerin befindliche Militärpersonen aus fremden Orten			Gesamtzahl der Untersuchungen		
	Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger		Zahl der Untersuchgn.	Gefund. Keimträger	
		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.		Zahl	Proz.
25.—31. Januar	1	0		0			0			17	2	**11·8**	123	1	**0·8**				141	3	2·1
1.—10. Febr.	377	31	8·2	439	25	5·7	257	27	**10·5**	178	1	**0·6**	82	1	**1·2**	63	2	3·2	1396	87	**6·2**
11.—20. „	818	37	**4·5**	3018	189	**6·3**	428	15	**3·5**	18	4	8·3	94	1	**1·1**	67	2	**2·9**	4473	248	**5·4**
21.—29. „	182	26	**14·3**	469	35	**7·5**	894	35	**3·9**	56	6	**10·7**	609	18	**3·0**	110	13	**11·8**	2320	133	**5·7**
1.—10. März	255	35	**13·7**	370	71	**19·2**	136	13	**9·6**	282	31	**11·0**	256	15	5·9	112	15	**13·4**	1411	180	**12·7**
11.—20. „	91	25	**27·5**	155	32	**20·6**	69	14	**20·3**	25	6	**24·0**	272	18	**6·6**	50	18	**36·0**	662	113	**17·1**
21.—31. „							1	0		15	4	**26·7**	51	9	**17·6**	1	1		68	14	**20·6**
25. Januar bis 31. März total	1723	154	**8·9**	4451	352	**7·9**	1785	104	**5·8**	621	54	**8·7**	1487	63	**4·2**	403	51	**12·6**	10470	778	**7·4**

Als ich dann auf Grund der Tatsache, daß auch einige aus Lumbalpunktat gezüchtete Stämme eine negative Agglutination zeigten, und daß die mit einem aus dem Kais. Gesundheitsamt bezogenen Serum durchgeführten Agglutinationsversuche zu ganz anderen Ergebnissen führten als die Versuche mit dem Rostocker Serum, zu der Überzeugung kam, daß eine negative Agglutination nichts gegen die Meningokokkennatur eines sonst typischen Stammes beweist, wurde die Technik der Diagnosestellung geändert. Die auf Aszitestraubenzuckeragar herausgezüchteten Kolonien typischen Aussehens wurden zunächst mittels Mikroagglutination durch das Rostocker Serum geprüft; was eindeutig agglutinierte, wurde als positiv gerechnet. Kolonien, die im übrigen typisch aussahen und sich typisch abhoben und verrieben, wurden zunächst mikroskopisch (Gramfärbung) untersucht; waren sie auch hier charakteristisch, so wurden sie auf der Menschenblut-Traubenzucker-Agar-Platte weiter kulturell geprüft. Diese letztere Prüfung wurde aus Zeitmangel jedoch nicht regelmäßig durchgeführt; es handelt sich also nur um eine Kontrolle durch Stichproben, die jedoch für die Sicherung der Diagnose insoweit nicht wertlos war, als sie zeigte, daß nur sehr vereinzelt Stämme, die auf Aszitesagar typisch wuchsen, sich typisch abhoben und verrieben, gram-negativ waren und das typische mikroskopische Bild zeigten, durch die Menschenblutplatte als Nicht-Meningokokken festgestellt werden konnten. So wuchsen am 9. März von 23 Stämmen 22 als typische grauviolette Meningokokkenkolonien auf der verwendeten Menschenblut-Traubenzucker-Agar-Platte.

Es ist einleuchtend, daß die im März angewendete Untersuchungsmethode, bei der auch die mit dem Rostocker Serum nicht agglutinierenden Stämme als positiv gerechnet wurden, wenn sie morphologisch und kulturell sonst typisch waren, zu höheren Prozenten von Keimträgern führen mußte als die ersten Untersuchungen, in denen die Diagnose ausschließlich auf die positive Agglutination gestützt wurde. Es kommt aber noch etwas Weiteres hinzu: die verwendeten Nährböden, auf denen die Rachenabstriche ausgestrichen wurden, waren nicht immer gleich. Nach Möglichkeit wurde mit Aszitestraubenzucker-Agar gearbeitet (1 Teil Aszites auf 4 Teile 2 prozentigen Traubenzuckeragar). Bei dem im Februar erfolgenden außerordentlichen Anschwellen der Untersuchungszahlen (vom 11. bis 20. Februar etwa 4500 Untersuchungen!) stellte sich Aszitesmangel ein, weshalb sehr bald mit Nährböden geringeren Aszitesgehaltes (3 bis 5 Prozent statt 20 Prozent) gearbeitet werden mußte. Eine im März vorgenommene Nachprüfung ergab, daß dies seine Bedenken hat: An 80 Keimträgern wurden doppelte Rachenabstriche gemacht und in gleicher Weise auf 20 prozentigem wie auf 3 prozentigem Aszitesagar ausgestrichen; auf dem ersteren erwiesen sich 47, auf dem letzteren nur 32 als positiv.



Trotz der Verwendung geringeren Asziteszusatzes gingen die Vorräte zu Ende, so daß in der Not zunächst der Aszites durch steril gewonnenes Pferdeserum ersetzt wurde. Ein solcher Ersatz erwies sich sehr bald als nicht statthaft, da die Entwicklung der Meningokokkenkolonien auf solchem Nährboden eine äußerst mangelhafte ist. Wenn in der Zeit vom 11. bis 20. Februar die Mannschaften des X-Regiments nur 4·5 Prozent, die des Z-Regiments nur 3·5 Prozent Keimträger zeigten, so hängt das zum Teil damit zusammen, daß neben dem wenigprozentigen Aszitesagar in einigen Hundert Fällen Pferdeserum-Traubenzuckeragar zur Verwendung kam.

Als Pferdeserum keinen geeigneten Ersatz bot, und Aszites in genügender Menge im Augenblick nicht zu beschaffen war, wurden Menschenblut-Traubenzucker-Agar-Platten für die Verarbeitung der Abstriche verwendet; hiermit wurden wieder höhere Prozente und gleichzeitig der Vorteil erzielt, daß die hier gewachsenen Kolonien sich kulturell sofort als Meningokokken diagnostizieren ließen. Diesem Vorteil stand aber der Nachteil gegenüber, daß das Durchsehen der auf Menschenblutagar angelegten Originalausstriche die Augen sehr ermüdete, so daß ich zufrieden war, als Ende Februar wieder genügend Aszites zur Verfügung stand. Von dieser Zeit an wurden alle Abstriche auf 20 prozentigen Aszitesagar ausgestrichen.

Auf die eben erwähnten Einzelheiten mußte deswegen eingegangen werden, weil die oben wiedergegebene Zusammenstellung sonst unzweifelhaft zu verkehrten Schlußfolgerungen führen muß. Die Wichtigkeit einer vollen Berücksichtigung etwaiger technischer Verschiedenheiten der Untersuchung erhellt auch aus den umfangreichen Kontrolluntersuchungen der eruierten Keimträger auf Keimfreiheit.

Untersuchung ermittelter Keimträger auf Keimfreiheit.

Zeit der Untersuchung	Zahl der untersuchten Keimträger	Wiederum positiv gefundene Keimträger	
		Zahl	Prozent
25.—31. Januar	160	48	**30·0**
1.—10. Februar	134	51	**38·1**
11.—20. „	24	2	**8·3**
21.—29. „	251	129	**51·3**
1.—10. März	960	472	**49·2**
11.—20. „	1275	766	**60·2**
21.—31. „	1502	870	**58·0**
1.— 5. April	694	410	**59·1**
6.—10. „	310	53	**17·1**
11.—20. „	433	169	**39·0**
21.—30. „	64	19	**29·7**



Vom 25. Januar bis in die zweite Hälfte des Februar wurden nur diejenigen Fälle als positiv gerechnet, die eindeutig agglutinierten; es ergaben sich 30·0 bzw. 38·1 Prozent; der geringe Wert von 8.3 Prozent in der Zeit vom 11. bis 20. Februar ist auf Verwendung von Pferdeserum statt Aszites zurückzuführen. Von Ende Februar bis 5. April wurde nicht nur, was eindeutig agglutinierte, sondern auch was morphologisch und kulturell sonst typisch war (vgl. oben), als positiv gerechnet. Dementsprechend wurden für diese Zeit höhere und sehr regelmäßige, zwischen 49·2 und 60·2 schwankende Prozentzahlen erhalten. Vom 6. April an wurde von Herrn Dr. Richter, der mich während eines Urlaubs vertrat, ohne mein Wissen auf Grund anderweitiger Anordnung nur das als positiv gerechnet, was bei der Mikroagglutination sofort stark und eindeutig agglutinierte. Durch diese Einschränkung erwiesen sich in der Zeit vom 6. bis 10. April nur 17·1 Prozent der Keimträger als positiv. Nachdem so ein Teil der Träger von nichtagglutinierenden Meningokokkenstämmen als keimfrei befunden und ausgeschaltet war, wurden in den nächsten Wochen bei gleicher Untersuchungstechnik naturgemäß wieder höhere Prozentzahlen: 39·0 bzw. 29·7 Prozent gefunden.

Je nach den Verschiedenheiten der angewendeten Untersuchungsmethodik ist also das Resultat verschieden. Die weiter oben wiedergegebenen Ergebnisse der Durchuntersuchung der Schweriner Garnison und Zivilbevölkerung sind, da ebenfalls mit verschiedener Technik durchgeführt, mit entsprechender Vorsicht zu beurteilen. Sie besagen nur, daß Keimträger zu den verschiedenen Beobachtungszeiten reichlich vorhanden waren, ohne Rückschlüsse über die verschiedene Höhe der Keimträgerprozente zu den verschiedenen Beobachtungszeiten zu gestatten. Jeweils gleichzeitige Beobachtungen sind im allgemeinen mit gleicher Untersuchungstechnik durchgeführt, weshalb es andererseits gestattet scheint, die an den verschiedenen Regimentern bzw. zwischen Militär und Zivil gleichzeitig gemachten Befunde in Vergleich zu setzen. Allerdings kommt nicht viel dabei heraus; gewisse Schwankungen sind zwar zu beobachten: Regiment X, auf das sich fast alle Erkrankungen von Militärpersonen beschränkten, weist durchschnittlich höhere Keimträgerprozente auf als Regiment Z, in dem überhaupt keine Erkrankungen vorkamen. Andererseits erreicht die Zahl der Keimträgerprozente der sonstigen in Schwerin untersuchten Militärpersonen, in deren Kreis niemand erkrankte, fast diejenige des Regiments X, während diejenige der untersuchten Zivilpersonen eine verhältnismäßig geringere ist, obwohl doch in der Zivilbevölkerung ebenfalls 4 Erkrankungen vorlagen. Besonders erwähnenswert ist die Tatsache, daß von insgesamt 403 vorübergehend in Schwerin anwesenden Militärpersonen aus den verschiedensten Teilen Deutschlands,



von der Front und der Marine sich 51 = 12,6 Prozent als Keimträger erwiesen. Danach kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Verbreitung der Keimträger damals auch anderwärts eine nicht unbedeutende gewesen sein muß.

Die Ansichten über die Bedeutung der Keimträger für das Auftreten von Genickstarrefällen sind ja auch heute noch äußerst geteilt. Unter den während des Krieges erschienenen Veröffentlichungen überwiegen die Arbeiten, in denen den Keimträgern Bedeutung für die Verbreitung der Genickstarre zugesprochen wird. Fromme und Hancken[1] ergehen sich in ausführlichen Darlegungen eines Zusammenhanges von Erkrankungen und Keimträgern. Ruß[2] ist von der Bedeutung der Keimträger ebenso überzeugt wie Mangelsdorf[3], der ihre strenge Isolierung fordert. Andere Autoren (Iustitz[4], Küster[5], Küster und Günzler[6]) befassen sich mit der Frage der Entkeimung von Meningokokkenträgern. Petruschky[7] polemisiert ausführlich gegen die von Klinger und Fourman[8] erhaltenen Befunde, nach denen den Keimträgern eine besondere Bedeutung für das Auftreten von Genickstarrefällen nicht zuerkannt werden kann, vermag allerdings dem von Klinger und Fourman vorgebrachten Tatsachenmaterial nichts Positives gegenüberzustellen. Mit besonderer Schärfe wendet sich Gruber[9] gegen die Ansicht von der Gefährlichkeit der Keimträger und betont, daß Meningokokkenträger nicht anders aufzufassen oder zu behandeln sind, wie die Träger der Pneumokokken. Dementsprechend verwirft Gruber die gegenwärtige Methodik der Eruierung und Isolierung der Keimträger.

[1] Fromme u. Hancken, Beurteilung von Umgebungsuntersuchungen und Meningokokkenträgern bei Bekämpfung der übertragbaren Genickstarre. *Diese Zeitschr.* Bd. LXXXII. 1916. S. 243.

[2] V. K. Ruß, Die Bedeutung der Meningokokken für das Militär. *Militärmed. u. ärztl. Kriegswissenschaft.* Wien-Leipzig 1914. S. 201.

[3] E. Mangelsdorf, Übertragbare Genickstarre. *D. militärärztl. Zeitschr.* Nr. 22/24. 1916.

[4] L. Iustitz, Eine neue und wirksame Methode zur Entkeimung von Meningokokkenträgern. *Münch. Med. Wochenschr.* 1916. S. 1283.

[5] E. Küster, Behandlung der Meningokokken- u. Diphtheriebazillenträger. *Deutsche Med. Wochenschr.* 1915, S. 1116.

[6] E. Küster u. H. Günzler, Zur Behandlung von Meningokokken- und Diphtheriebazillenträgern. *Zentralbl. f. Bakt.* I. Abt. Orig. Bd. LXXVIII, 1916. S. 442.

[7] Petruschky, Zur Vorbeugung der epidemischen Genickstarre. *Münch. Med. Wochenschr.* 1915. S. 1306, 1667.

[8] Klinger u. Fourman, a. a. O.

[9] G. B. Gruber, Über das Exanthem im Verlauf der Meningokokkenmeningitis (mit Diskussion). *Münch. Med. Wochenschr.* 1915. S. 786. — Zur Lehre von Wesen, Verbreitung und Bekämpfung der Meningokokkenmeningitis. *Diese Zeitschr.* 1915. Bd. LXXX. S. 219.



Es kann hier nicht der Frage näher getreten werden, worauf die erwähnten Widersprüche im einzelnen zurückzuführen sind; die von den verschiedenen Autoren angewendete verschiedenartige Technik der Untersuchungen und Meningokokkendiagnose darf bei der Beantwortung dieser Frage nicht außer acht gelassen werden, weil die erhaltenen Untersuchungsergebnisse naturgemäß von der Art der Untersuchungsmethodik abhängen. Ein weiteres, nicht unwesentliches Moment bildet die Tatsache, daß sich die Schlußfolgerungen der einzelnen Autoren auf ein ungleich großes Beobachtungsmaterial stützen; bei kleinem Untersuchungsmaterial ist die Gefahr unzulässiger Verallgemeinerungen naturgemäß größer als bei Verarbeitungen umfangreicher Beobachtungen.

Die Schweriner Genickstarre-Untersuchungen sind die größten bisher angestellten; es erscheint daher berechtigt, den hier erhaltenen Ergebnissen eine beträchtliche Beweiskraft zuzuerkennen. Für die Frage der Bedeutung der Keimträger bei dem Auftreten der Meningitis Weichselbaum aber besagen die in Schwerin gemachten Beobachtungen, daß sich eine Abhängigkeit von Keimträgerzahl und Erkrankungen nicht feststellen ließ; die Beobachtungen sprechen also sehr für die Richtigkeit der Gruberschen Auffassung. Die ganze überaus mühselige Arbeit des Aufsuchens und der Absonderung der Keimträger hat auf den Verlauf der Epidemie selbst gar keinen Einfluß ausgeübt. Die nach den ersten Erkrankungen begonnene Isolierung der ermittelten Keimträger vermochte Neuerkrankungen unter den Zurückgebliebenen Mannschaften nicht zu verhindern. Andererseits blieben die Keimträger stets selbst gesund und aus einer allerdings unbeabsichtigten Beobachtung ergab sich, daß die Berührung mit Keimträgern durchaus nicht zu Erkrankungen geführt hat. Auf dem Höhepunkt der Epidemie wurden 2100 Mann der Schweriner Garnison nach dem Barackenlager Güstrow überführt. Es waren bestimmungsgemäß Mannschaften, bei denen eine unmittelbar vorhergehende Untersuchung kein Vorhandensein von Meningokokken ergeben hatte. Durch ein eigenartiges Versehen waren aber unter diesen Leuten mehr als 40 Keimträger, größtenteils mit tadellos agglutinierenden Meningokokkenstämmen; trotzdem kam unter den überführten Truppen kein Genickstarrefall vor. In entsprechender Weise wurden schädliche Folgen nicht beobachtet, als die in Schwerin isolierten Keimträger nicht nach den zuerst vorgeschriebenen 3maligen negativen Rachenbefunden, sondern eher entlassen wurden. Als nämlich die Zahl der isolierten Keimträger nur sehr allmählich abnahm, wurde von der Gesundheitskommission zunächst ein 2maliger negativer Rachenabstrich zur Entlassung aus der Quarantäne als ausreichend erklärt; als auch dies noch nicht wirkte, wurden auf besondere Anordnung alle Keimträger ent-



lassen, die nicht stark agglutinierende Stämme beherbergten; und schließlich genügte ein 1maliger negativer Abstrich.

So sprechen alle diese Beobachtungen dagegen, Keimträger von Meningokokken mit Keimträgern von Typhus- oder Diphtheriebazillen auf eine Stufe zu stellen, Gruber dürfte das Richtige treffen, wenn er sie den Trägern von Pneumokokken gleich bewertet. Hat man aber diese Überzeugung, so darf man auch die Schlußfolgerung ziehen, die bestehenden Vorschriften der Eruierung und Isolierung von Meningokokkenträgern als unhaltbar zu verwerfen.



[Aus der bakteriologisch-serologischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Altona/Elbe.
(Oberarzt Dr. Johannes Zeissler.)]

Die Diagnose des Meningococcus Weichselbaum und ihre Vereinheitlichung.

Vorschläge auf Grund eigener Erfahrung und einer kritischen Literaturstudie der während des Krieges erschienenen Meningokokkenarbeiten.

Von

Dr. **Johannes Zeissler** und Prof. Dr. **Gustav Gassner**.

Die besonderen Verhältnisse des Krieges haben an verschiedenen Stellen zu einer Häufung genickstarreartiger Erkrankungen geführt und sind so die Ursache einer größeren Anzahl von Untersuchungen und Veröffentlichungen, die sich teils mit klinischen und anatomischen Einzelheiten der Meningitis, teils mit dem bakteriologischen und serologischen Nachweis und der Identifizierung des Krankheitserregers befassen.

Wenn wir die während des Krieges erschienenen, die bakteriologische Diagnose des Weichselbaumschen Meningococcus behandelnden Arbeiten überblicken, so ergeben sich außerordentliche Verschiedenheiten und vielfach beträchtliche, bisweilen sogar bedenkliche Unsicherheiten. Die einzelnen für die Diagnose in Betracht kommenden Merkmale werden von den verschiedenen Autoren sehr ungleich bewertet und folglich in sehr ungleichem Maße zur Diagnose herangezogen. Dementsprechend sind die von den einzelnen Autoren gewonnenen Ergebnisse und die daraus von ihnen gezogenen Schlußfolgerungen sehr ungleichwertig und dürfen daher z. B. hinsichtlich des gefundenen Prozentsatzes an Keimträgern nicht in unmittelbaren Vergleich gesetzt werden.

Im Hinblick auf das Vorstehende ist es bedauerlich, daß eine Reihe von Untersuchern über die Einzelheiten der von ihnen angewandten Methodik keinerlei Angaben bringen: Bittorf (4), Brach und Fröhlich (6),

Küster (51), so daß eine Bewertung der Ergebnisse dieser Arbeiten sehr erschwert wird.

In der Mehrzahl der Arbeiten werden zwar Angaben über Einzelheiten der bakteriologischen Diagnostik gebracht, aber gerade diese Angaben veranlassen uns, hier ausführlich auf die Frage der Meningokokkendiagnose einzugehen.

In mehreren Fällen wird die Diagnose ausschließlich auf Grund einfacher mikroskopischer Untersuchung gestellt. Sanitätsrat Herzog (38) und Börnstein (5) bezeichnen selbst deshalb ihre Diagnose als unzureichend, während Wolff (82) Mühsam (58), Hryntschak (41) und Kudruáč (49) keine derartige Selbstkritik üben. Auch die an sich guten Anreicherungsmethoden von Ernst Fraenkel (17) und von Obé (59) sind von ihren Autoren nur für die Erleichterung des direkten mikroskopischen Nachweises geschaffen. Noch bedenklicher ist natürlich der ausschließlich mikroskopische Nachweis der Meningokokken in den Fällen, in welchen nicht die vorschriftsmäßige Gramfärbung angewendet, sondern wie von Goebel und Hess (28) eine einfache Methylenblaufärbung als ausreichend erklärt wird. Bei Morgenstern (57) und Rosenbaum (64) fehlen Angaben über die Art der angewandten Färbung.

Auf vorschriftsmäßige Durchführung der Gramfärbung muß, wie Zeissler (84) unlängst betonte, besonderer Wert gelegt werden; es gilt das selbstverständlich auch für diejenigen Fälle, in denen die mikroskopische Untersuchung nicht allein zur Diagnose herangezogen wird, sondern neben dem kulturellen Nachweis zur Anwendung kommt. Es muß darauf bestanden werden, daß mit Anilinwasser-Gentianaviolett nach der Gramschen Originalvorschrift (31) gearbeitet wird; es ist unzulässig, Methylviolett zu nehmen, auch darf nur mit absolutem Alkohol und ohne vorheriges Abspülen mit Wasser entfärbt werden. So selbstverständlich dies alles klingt, wird es doch noch immer nicht genügend beachtet, und das führt dann, wie z. B. aus den Mitteilungen von Köhlisch (48) hervorgeht, zur Entdeckung atypischen und unsicheren Gramverhaltens der Kokken.

Gramfärbung und mikroskopische Untersuchung geben ein außerordentlich wertvolles Hilfsmittel für die Meningokokkendiagnose ab, da auch das mikroskopische Bild: ungleiche Korngröße der Kokken, unregelmäßige Tingierbarkeit, Tetradenlagerung [die Angabe von Schwenke (70) über Kapselbildung verdient keine Berücksichtigung] sehr charakteristisch ist, schließen jedoch Verwechslungen der Meningokokken mit naheverwandten Keimen nicht aus. Daher begnügen sich in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Arbeiten die Autoren nicht mit dem rein mikroskopischen Nachweis des Krankheitserregers, sondern gehen zum kulturellen



Nachweis über, allerdings ohne immer die nötigen Angaben beizufügen, in welcher Weise dieser kulturelle Nachweis durchgeführt ist: Bittorf (3, 4), Brach und Fröhlich (6), Götz und Hanfland (30), Gruber (33), Küster (51), v. Kutschera (53), Pick (62), Rosenbaum (64). Dieses Fehlen näherer Angaben kann als Mangel empfunden werden, denn wie die folgenden Ausführungen lehren, sind die angewendeten Untersuchungsmethoden zu ungleichwertig, um ohne Kenntnis der Einzelheiten ein Urteil über die Richtigkeit der auf sie begründeten Diagnosen zu gestatten. Solange wir noch nicht eine allgemein anerkannte diagnostische Technik des Meningokokkennachweises, etwa nach Art des Cholera- oder Typhusnachweises, besitzen, muß die Forderung erhoben werden, als Grundlage jeder Arbeit über Meningokokken die Einzelheiten des jeweils gebrauchten kulturellen Verfahrens mit genügender Deutlichkeit wiederzugeben. Dieser Forderung ist auch in den im folgenden erwähnten Arbeiten, welche überhaupt Angaben über die Art des durchgeführten kulturellen Nachweises bringen, nicht immer voll nachgekommen.

Das Herauszüchten der Meningokokken, sei es aus Rachenabstrichen, sei es aus Lumbalpunktaten, erfolgt im allgemeinen mittels Aszitesagars: Börnstein (5), Gassner (21), Ghon (25), Hancken (35), Harzer und Lange (36), G. Herzog (37), Imhofer (43), Isaak (44), Jochmann (45), Justitz (46), Klinger und Fourman (47), Küster und Günzler (52), Silbergleit und Angerer (71), Svestka (76), Zeissler und Riedel (84). Das Wachstum auf Aszitesagar wird gleichzeitig noch zu differentialdiagnostischen Zwecken herangezogen.

Gewöhnlicher Agar oder Glyzerinagar ohne Aszites- oder Menschenserumzusatz findet nur als differentialdiagnostisches Hilfsmittel Verwendung: Gassner (21), Hancken (35), Harzer und Lange (36), Imhofer (43), Jochmann (45), Klinger und Fourman (47), Küster und Günzler (52), Stephan (74), Zeissler und Riedel (84).

Kultur auf Loefflerserum wird von Börnstein (5), Ghon (25) und Jochmann (45) angewendet und von Hancken (35) als besonders wertvoll zur Unterscheidung der Meningokokken von verwandten Keimen empfohlen.

Als wichtigste differentialdiagnostische Nährböden gelten vielen Autoren die Lingelsheimschen Zuckernährböden. Aber gerade über deren Zuverlässigkeit gehen die Berichte der verschiedenen Untersucher weit auseinander (Darré und Dumas (10), Fromme und Hancken (19), Gassner (21), Hancken (35), Harzer und Lange (36), Isaak (44), Klinger und Fourman (47), Schwenke (70), Zeissler und Riedel (84).

Der seinerzeit von Schottmüller (69) empfohlene Menschenblut-



agar findet sich, abgesehen von Versuchen zur Züchtung der Keime aus dem strömenden Blut: v. Angerer (1), Bittorf (3), Bray (7), Schwenke (70), Zeissler und Riedel (84), soweit hierfür nicht Bouillonkulturen verwendet sind, selten erwähnt: Eugen Fränkel (18), Gassner (21), Jochmann (45), Zeissler und Riedel (84).

Von vereinzelt angewendeten Spezialnährböden wie Rinderserumagar [Klinger und Fourman (47)], Pferdeserumagar [Gassner (21)], Ochsenherzfleisch-Blutagar [Lloyd (55)]. Eiereiweißagar [Sacquépée und Delater (66)] wird weiter unten noch die Rede sein, ebenso von der Verwendung von Gelatinenährböden [Harzer und Lange (36)].

Die vorstehende Übersicht zeigt die Mannigfaltigkeit der zur Kultur und Diagnose der Meningokokken angewandten Hilfsmittel. Wollte man in jedem einzelnen Falle alle verschiedenen Nährböden in Gebrauch nehmen, so würde das den Gang der Untersuchung außerordentlich erschweren. Glücklicherweise ist das nicht nötig.

Die Verwendung von Aszitesagar zum Auffinden der Meningokokken wird nach wie vor die Grundlage des Meningokokkennachweises, vor allem bei Keimträgeruntersuchungen, bilden, da die Keime auf diesem leicht zu bereitendem Nährboden gut wachsen. Die Herauszüchtung der Meningokokken aus Rachenabstrichen mit Hilfe der Menschenblutagarplatte läßt zwar die Meningokokkenkolonien gegenüber andersartigen Kolonien augenfälliger hervortreten, hat jedoch bei Massenuntersuchungen den Nachteil, die Augen rascher zu ermüden [Gassner (21)]. Für die Züchtung aus Lumbalpunktaten ist dagegen die Menschenblutagarplatte der Aszitesagarplatte zum mindesten gleichzustellen.

Optimales Wachstum der Meningokokken auf Aszitesagar wird nur dann erzielt, wenn der Aszitesgehalt genügend hoch gewählt wird. Mit 20prozentigem Aszitesagar konnte Gassner (21) höhere Prozente an Keimträgern ermitteln als mit Agar geringeren Aszitesgehaltes, wie er anderweitig zuweilen verwendet worden ist. Zur weiteren Verbesserung des Wachstums empfiehlt Zeissler (84) einen Zusatz von 2% Traubenzucker, der nach unseren Erfahrungen ein üppigeres Wachstum der Meningokokken ermöglicht, als der sonst übliche Glyzerinzusatz. Wir empfehlen deshalb zur Züchtung von Meningokokken einen Fleischwasser-(Hefewasser) Peptonagar mit 20% Aszites und 2% Traubenzucker.

Der Aszitestraubenzuckeragarplattenkultur kann nötigenfalls zur Anreicherung spärlicher Keime in Lumbalpunktat oder Blut eine Vorkultur in flüssigem Medium [Obé (59): wenig 10prozentige Traubenzuckerlösung, Schwenke (70): 3 ccm Venenblut in Bouillon, Ernst Fränkel (17): Aszitesbouillon] vorgeschaltet werden. Auf Grund eigener günstiger Er-

fahrungen empfehlen wir selbst zur Anreicherung einen Zusatz von $^1/_2$ bis $^1/_3$ Volum 10prozentiger Traubenzuckerbouillon. Natürlich muß die Bebrütung der Vorkultur bei 37° nicht, wie v. Tabora (77) angibt, bei Zimmertemperatur erfolgen, da bei letzterer keine Meningokokken, sondern höchstens Verunreinigungen wachsen.

Ein Ersatz der Aszitesflüssigkeit durch „frisches Rinderserum" wird von Klinger und Fourman (47) vorgeschlagen; eine Nachprüfung dieser Angabe erscheint wünschenswert, da Gassner (21) mit der Verwendung von steril gewonnenem Pferdeserum überaus schlechte Erfahrungen gemacht hat. Dem von Lloyd (55) vorgeschlagenem Ochsenherzblutagar und dem Eiereiweißagar von Sacquépée und Delater (66) dürfte schon im Hinblick auf die Schwierigkeit ihrer Herstellung keine praktische Verwendbarkeit zugesprochen werden können; außerdem liegt kein Bedürfnis vor, den einfach herzustellenden Aszitesagar durch derartig komplizierte Nährböden zu ersetzen.

Für die Differentialdiagnose hat die Aszitesagarplatte nur einen beschränkten Wert, wenn auch von allen Autoren das Aussehen der Meningokokkenkolonien auf diesem Nährboden übereinstimmend geschildert wird. Neben dem Aussehen ist die Konsistenz der Kolonien ein wichtiges Merkmal. Hancken (35) weist mit Recht nochmals darauf hin, daß sich Kolonien von Micrococcus pharyngis siccus und Micrococcus catarrhalis dadurch von den Meningokokken unterscheiden, daß sie sich nur in toto oder in Schollen abheben lassen. Auch wir haben regelmäßig diese Erfahrung gemacht.

Auf den Wert der zur Meningokokkenbestimmung herangezogenen v. Lingelsheimschen Zuckernährböden muß ausführlicher eingegangen werden. Einige Autoren wie Darré und Dumas (10), Isaak (44), Schwenke (70) erwähnen keine Schwierigkeiten bei der Benutzung dieser Nährböden. Fromme und Hancken (19) stellen die bakteriologische Diagnose ebenfalls nach „den üblichen, eigentlich erst von v. Lingelsheim gegebenen Grundsätzen"; Hancken (35) selbst erhebt allerdings in einer gleichzeitig erschienenen Arbeit insoweit Bedenken, als er nur Dextrose und Lävulose zuverlässig fand, nicht aber Maltose, so daß er nur mit der „Einschränkung der Maltoseverwertung die Zuckerreaktion für ein außerordentlich wertvolles Mittel zur Unterstützung der Meningokokkendiagnose" hält. Mit dem Hanckenschen Vorschlag, sich lediglich auf die Dextrose- und Lävuloseprüfung zu beschränken, fällt natürlich die Möglichkeit der Unterscheidung zwischen Meningokokken und Gonokokken fort. Die Versuche von Harzer und Lange (36) lassen keine bestimmten Schlüsse über die Brauchbarkeit der Zuckernährböden zu, da sich die Angaben dieser Autoren nicht auf wirkliche Meningokokken beziehen. Wohl dagegen gestatten die Ergebnisse der sehr eingehenden Untersuchungen von Klinger und Fourman



(47) ein Urteil über die Brauchbarkeit der v. Lingelsheimschen Nährböden. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß von 9 aus dem Liquor von Meningitiskranken gezüchteten Stämmen sich nur 2 wie Meningokokken verhielten, die anderen 7 dagegen Maltose nicht vergärten, also als Gonokokken hätten diagnostiziert werden müssen! Wir selbst sind ebenfalls bei der Verwendung der v. Lingelsheimschen Nährböden auf Widersprüche gestoßen, indem insbesondere die Maltose kein einheitliches Verhalten der Meningokokken erkennen ließ, aber auch vereinzelt bei den anderen Zuckerarten das Ablesen der Reaktion nicht immer eindeutig möglich war, weil zuweilen innerhalb des gleichen Impfstrichs ohne erkennbare Ursache bald eine Rötung, bald ein Ausbleiben derselben beobachtet wurde. Es läßt sich vorläufig nicht entscheiden, welche Umstände hier mitsprechen. Wir müssen damit rechnen, erstens, daß der verwendete Zucker doch noch geringe Beimengungen anderer Zuckerarten enthält und zweitens, daß eine schwache Spaltung des Zuckers bei dem notwendigen Kochen oder nachher eintritt. Vielleicht auch bedingen die bei der Nährbodenzusammensetzung unvermeidlichen Schwankungen des Eiweißgehaltes, der ja vor allem wegen des Zusatzes von Aszites ganz unbestimmbar ist, Verschiedenheiten des Bildes; wir dürfen auf das Verhalten der Bakterien der Typhus-Coli-Gruppe verweisen, die bei gleichem Zuckergehalte des Nährbodens Säurebildung nur dann zeigen, wenn der Eiweißgehalt kein zu hoher ist [Gassner (22—24)]. Für die v. Lingelsheimschen Nährböden ist noch nicht nachgewiesen, daß das Verhältnis Zucker: Eiweiß wirklich das richtige ist, um eindeutige Ergebnisse zu gewährleisten. Dieser Nachweis ist vor allem darum nötig, weil nach den entsprechenden Beobachtungen mit Typhus-Colikeimen auch die Frage der Ablesungszeit in gewissen Umfang davon abhängt, ob das Verhältnis Eiweiß: Zucker optimal ist. Die für die v. Lingelsheimschen Nährböden vorgeschriebene Ablesungszeit nach 24 Stunden ist oft nicht ausreichend. Ihre Verlängerung halten wir jedoch erst dann für zulässig, wenn genügendes Beobachtungsmaterial über das Verhalten der verschiedenen gramnegativen Kokken bei langer Bebrütungszeit vorliegt.

Wir haben oben auch deshalb auf das Verhalten der Typhus-Colikeime hingewiesen, weil die einzelnen Stämme dieser Bakterienarten untereinander noch gewisse Schwankungen des Säurebildungsvermögens aufweisen; bekannt ist ja auch die Existenz von Colistämmen, die Lackmuslaktoseagar nicht röten. Wir müssen mit der Möglichkeit rechnen, daß die einzelnen Meningokokkenstämme ähnliche Schwankungen des Zuckergärungsvermögens aufweisen; dann aber können allein schon aus diesem Grunde die v. Lingelsheimschen Nährböden nicht immer zuverlässig sein.



Es harren also noch eine ganze Reihe prinzipiell wichtiger Fragen der Lösung. Im Hinblick hierauf und auf die oben erwähnten von anderen Autoren gefundenen Widersprüche muß vorläufig vor zu hoher Bewertung der v. Lingelsheimschen Zuckernährböden, wie wir sie z. B. bei Fromme und Hancken (19), Isaak (44) noch finden, gewarnt werden; von ihrer Benutzung kann sogar ganz Abstand genommen werden, wenn man sich, wie wir unten vorschlagen, der Menschenblutagarplatte als entscheidenden differentialdiagnostischen Nährbodens bedient.

Hancken (35) läßt „aus praktischen Gründen den Gonococcus aus der Diagnose fort" und kann deshalb unter Verzicht auf Maltose sich „lediglich auf die Dextrose- und Lävuloseprüfung beschränken". Tun wir dies, so leistet die Menschenblutagarplatte durchaus nicht weniger als die Zuckernährböden, im Gegenteil, die Diagnose ist leichter, einfacher und unter allen Umständen zuverlässig. Es ist schwer verständlich, daß die von Schottmüller (69) schon im Jahre 1905 für die Meningokokkendiagnose eingeführte Menschenblutagarplatte trotz ihrer hervorragenden Eigenschaften von so gut wie keinem der neueren Autoren angewendet wird und den meisten überhaupt unbekannt zu sein scheint.

Bei der so gut wie allgemeinen Unbekanntheit der Menschenblutagarkultur und ihrer tatsächlichen Bedeutung soll das nach der von Schottmüller (69), Zeissler (84) gegebenen Schilderung charakteristische Wachstum der Meningokokken auf diesem Nährboden hier nochmals beschrieben werden. Die auf Menschenblut-Traubenzuckeragar oberflächlich gewachsenen Meningokokkenkolonien sind im allgemeinen kreisrund. Ihr Durchmesser schwankt zwischen 1 mm (nach 24stündiger Bebrütung) und 6 mm (nach mehrtägiger Bebrütung). Kleinere Kolonien erheben sich etwa $^1/_2$ mm, größere bis $1^1/_2$ mm über den Nährboden; letztere sind nicht kuppel- oder kegelförmig, sondern plattenförmig und tragen manchmal knopfförmige Auflagerungen. Die Oberfläche der Kolonien zeigt einen matten Glanz. Ihre Farbe ist stets grauviolett und wird von Schottmüller (69) treffend mit der auf die Blutplatte versprengter Milchtröpfchen verglichen. Jede Verwechslung mit Kolonien des Micrococcus crassus, des Diplococcus flavus und anderer Kokkenarten aus dieser Gruppe wird durch das charakteristische Aussehen der Meningokokkenkolonien mit Sicherheit vermieden. Die Konsistenz der Meningokokkenkolonien entspricht der von wasserarmem Kartoffelbrei, ist also schmalzig und unterscheidet sie dadurch streng von den im übrigen ähnlich aussehenden Kolonien des Micrococcus catarrhalis. Einzig und allein von Gonokokkenkolonien unterscheiden sich die Meningokokkenkolonien auf der Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte nicht oder kaum.



Die von Schottmüller (69) vorgeschlagene Menschenblutagarplatte enthält keinen Traubenzucker. Der von Zeissler (84, 85) empfohlene Zusatz von 2 % Traubenzucker bedingt ein üppigeres Wachstum der Kolonien gegenüber dem Schottmüllerschen Originalblutagar ohne jede Beeinträchtigung des für die Meningokokken charakteristischen Bildes. Zur Herstellung des Blutagars empfehlen wir also einen Fleisch-(Hefe)-wasser-Peptonagar mit 2 % Traubenzucker und 20 % steril entnommenem Menschenblut, letzteres dem etwa 45° warmen flüssigen Nähragar zugefügt und gut durchgemischt.

Die Gewinnung des Blutes erfolgt am besten durch Venenpunktion mit trocken sterilisierter Kanüle und großer ebenfalls trocken sterilisierter Luerscher Spritze; im Notfall kann von der Verwendung der letzteren abgesehen werden. Der Einwand, daß Menschenblut nicht immer leicht und in genügender Menge zu beschaffen sei, spielt gegenüber den besonderen Vorzügen des Menschenblutagars keine Rolle. In Krankenhäusern ist zudem meist genug Anlaß zu Blutentnahmen; im übrigen dürfte es nicht schwierig sein, bei den so häufigen Wassermannuntersuchungen dem Patienten etwas mehr Blut abzunehmen und den Überschuß zu Blutplatten zu verarbeiten. Mangel an Menschenblut zur Nährbodenbereitung ist nach unseren Erfahrungen bei ernstlichem Willen des Institutsleiters nicht zu befürchten.

Nach dem oben Gesagten ermöglicht die Menschenblutplatte die Differentialdiagnose bis auf die Unterscheidung zwischen Meningokokken und Gonokokken. Auf diese Unterscheidung wird von vielen Autoren, z. B. Hancken (35), wenig Wert gelegt; will man sie aber doch auf kulturellem Wege herbeiführen, so genügt das Überimpfen der fraglichen auf Menscheneiweiß haltigen Nährböden (Aszites- oder Blutagar) gewonnenen Kulturen auf gewöhnlichen Agar und in gewöhnliche Bouillon. Kokken, welche schon nach ein bis zwei Generationen nicht nur auf Aszites- und Blutagar, sondern auch auf gewöhnlichem Agar bzw. in Bouillon ohne Zusatz von Menscheneiweiß wachsen, sind keine Gonokokken.

Die auch heute noch zuweilen [Hancken (35)] zur Unterscheidung der Meningokokken von verwandten Keimen herangezogenen Kulturversuche bei niederen Temperaturen können bei Benutzung der Menschenblutplatte fortfallen. Ebenso kann auf die Verwendung von Gelatinenährböden [Harzer und Lange (36) u. a.] verzichtet werden. Das von einigen Untersuchern [Ghon (25), Hancken (35)] diagnostisch als besonders wertvoll bezeichnete Loefflerserum bietet gegenüber der Menschenblutplatte keinerlei Vorteile; Flavusstämme u. a. von Meningokokken abzutrennen, ist auf der letzteren viemehr leichter möglich als auf Loefflerserum.



So kann auf die Anwendung einer ganzen Reihe bisher zur Meningokokkendiagnose verwendeter Nährböden verzichtet und der kulturelle Meningokokkennachweis in folgender Weise vereinfacht werden:

A. Untersuchung von Rachenabstrichen.

1. Herauszüchtung und Isolierung: Aszitestraubenzuckeragarplatte.
2. Kulturelle Prüfung: Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte.

B. Untersuchung von Lumbalpunktaten, Exsudaten usw.

1. Anreicherung: Zusatz von 10prozentiger Traubenzucker-Bouillon und Bebrütung bei 37°.
2. Herauszüchtung und Isolierung: Aszitestraubenzuckeragarplatte oder Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte.
3. Kulturelle Prüfung: Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte.

C. Untersuchung des strömenden Blutes.

Herauszüchtung, Isolierung und kulturelle Prüfung: Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte. (4 Teile Traubenzuckeragar und 1 Teil Krankenblut: Geringste Blutmenge 30·0 ccm.)

In bezug auf weitere technische Einzelheiten der Blutentnahme sei auf Zeissler und Riedel (84) verwiesen.

Zur Differenzierung gegen Gonokokken: Überimpfen in zweiter bis dritter Generation auf gewöhnlichen Agar und in gewöhnliche Bouillon.

Die vorstehende Übersicht zeigt, wie einfach im Grunde der Meningokokkennachweis ist, wenn man sich der Menschenblutplatte als entscheidenden Nährbodens bedient. Daß der so geführte Nachweis an Zuverlässigkeit nichts zu wünschen übrig läßt, geht schon aus den klassischen Untersuchungen Schottmüllers (69) hervor.

Über den Wert eines rein kulturellen Nachweises der Meningokokken sind die Anschauungen der verschiedenen Untersucher sichtlich geteilt. In einer Reihe von Arbeiten: Bittorf (3), Eug. Fränkel (18), Götz und Hanfland (30), Küster und Günzler (52), Pick (62), Rosenbaum (64), Silbergleit und Angerer [71], Stephan [74]) wird die Diagnose, abgesehen vom mikroskopischen Präparat, ausschließlich auf die Kultur gegründet. Die Mehrzahl der Autoren: Börnstein (5), Darré und Dumas (10), Dopter



und Pauron (12—14), Fromme und Hancken (19), Gassner (21), Ghon (25), Hancken (35), Harzer und Lange (36), G. Herzog (37), Jochmann (45), Justitz (46), Klinger und Fourman (47), Köhlisch (48), Schwenke (70), Svestka (76), „Times" (78), Wollstein (83), Zeissler und Riedel (84), zieht aber auch den serologischen Nachweis zur Diagnose heran und hält ihn z. T. für den „Schlußstein der Diagnose" [Hancken (35)].

Ein Vergleich der von den verschiedenen Autoren erhaltenen Ergebnisse von Agglutinations- und Komplementbindungsversuchen zeigt nur das eine mit Sicherheit, daß wir hier nicht mit so eindeutigen Verhältnissen, wie z. B. bei den serologischen Reaktionen der Typhus- und Cholerakeime, rechnen können. Zwar muß zugegeben werden, daß die auf Meningokokken bezüglichen Untersuchungen der letzten Jahre technisch nicht immer einwandfrei durchgeführt sind. So stellen Fromme und Hancken (19) eine positive Diagnose bei Ausflockung 1 : 100 mit einem Serum vom Titer 1 : 800 bis 1 : 1000. Hancken (35) selbst bewertet sogar bei dem gleichen Serumtiter noch eine Ausflockung 1 : 50 als positive Agglutination, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß Kontrollen mit Normalserum der gleichen Tierart und z. T. anscheinend auch mit Kochsalzlösung fehlen. Aus der Arbeit ist ferner nicht zu ersehen, ob die berichteten positiven Agglutinationen von Flavus-, Siccus-, Catarrhalis- und Crassusstämmen durch ausreichende Kontrollen vor Verwechslung mit Spontanagglutinationen gesichert sind. Svestka (76) stellt ebenfalls „die klinische und bakteriologische Diagnose: Meningitis cerebrospinalis epidemica auf Grund einer Ausflockung mit einer Serumverdünnung 1 : 80"; Kontrollagglutinationen und Titerangabe des verwendeten Serums fehlen. Klinger und Fourman (47) sind so vorsichtig, auf ihre mit Verdünnungen 1 : 50 und 1 : 100 eines „hochwertigen" Serums (Titerangabe fehlt) erhaltenen Ergebnisse keine Rückschlüsse auf die Meningokokkennatur der von ihnen untersuchten Stämme zu ziehen. Jochmann (45) verlangt Ausflockung „in hohen Verdünnungen eines hochwertigen Serums".

In einer ganzen Reihe von Fällen ist also teils mit relativ konzentrierten, von der Titergrenze weit entfernten Serummengen, teils ohne Kontrolle in Kochsalzlösung bzw. Serum der gleichen Tierart der serologische Nachweis zu führen versucht worden. Da aber bei der Agglutination der Meningokokken besonders schwierige Verhältnisse vorliegen, genügt diese Art der serologischen Prüfung den an die Technik solcher Untersuchungen zu stellenden Ansprüchen nicht. Es muß vielmehr, wie schon Zeissler (84) ausgeführt hat, verlangt werden, daß erstens die Ausflockung bis nahe an die Titergrenze herangeht, zweitens die Kokken in physiologischer Kochsalzlösung ohne Serumzusatz und drittens in



normalem Serum derselben Tierart von welcher das agglutinierende Serum stammt, im Fünffachen der Konzentration, in welcher letzteres noch agglutiniert, keine Spontanagglutination zeigen. Die Spontanagglutination ist vor allem eine charakteristische und sehr konstante Eigenschaft des dem Meningococcus nahe verwandten Micrococcus catarrhalis.

Für die nur orientierende Mikroagglutination ist es natürlich gestattet, mit konzentrierteren Lösungen zu arbeiten, jedoch dürfen die so erhaltenen Ergebnisse für das Endurteil nicht schlechthin maßgebend sein. Mit einem ungewöhnlich hochwertigen, aus dem Rostocker Hygienischen Institut bezogenen Serum (Titer 1 : 3200) hat zwar bei Gassner (21) die Mikroagglutination bei mehrfacher Nachprüfung zu dem gleichen Ergebnis geführt wie die exakte Austitration; doch betont Gassner (21) selbst, daß er die günstigen Ergebnisse der Mikroagglutination nur mit diesem einen Serum, dagegen nicht mit anderen, vom Kaiserlichen Gesundheitsamte bezogenen Seren erzielte.

Wenn wir berücksichtigen, daß in den weiter oben angeführten Agglutinationsversuchen vielfach nicht alle Fehlerquellen durch ausreichende Kontrollen ausgeschlossen sind, und daß durch die Möglichkeit der fälschlichen Einbeziehung unspezifischer Ausflockungen und Anwendung zu konzentrierter Serumlösungen in Wirklichkeit zu hohe Prozentzahlen positiver Fälle ermittelt sein dürften, so ergeben doch auch diese Arbeiten, daß die Agglutination mit spezifischem Serum bei den verschiedenen untersuchten Meningokokkenstämmen durchaus keine regelmäßige Erscheinung ist. Sogar unter den oben angeführten zu liberalen Versuchsbedingungen ergaben sich hin und wieder sonst typische Stämme, die durch Meningokokkenserum nicht zur Agglutination zu bringen waren. Hancken (35 berichtet über Versagen der Agglutination in einigen Fällen, und Klinger und Fourman (47) finden eine starke bis deutliche Agglutination nur bei zwei von fünf Meningokokkenstämmen, die sie aus dem Liquor von Meningitiskranken herausgezüchtet hatten. Die Verfasser heben daher „die Tatsache der schlechten Agglutinierbarkeit vieler Meningokokkenstämme" ausdrücklich hervor. Besonders lehrreich ist weiter, daß die von denselben Autoren vergleichend durchgeführten Komplementbindungsversuche in ihren Ergebnissen mit den Agglutinationsversuchen weitgehend differieren. Da aber auch die Komplementbindungsversuche mit der kulturellen Prüfung keineswegs übereinstimmten, gestattete auch die Komplementbindung „eine sishere Diagnose aller Meningokokkenstämme nicht".

Rechnet man nur die Ergebnisse derjenigen Agglutinationsversuche als positiv, bei denen die Ausflockung bis in die Nähe der Titergrenze des Serums erfolgt, und unspezifische Ausflockungen ausgeschlossen sind, so



dürften die berichteten positiven Fälle noch wesentlich zusammenschrumpfen. Zeissler und Riedel (84) erwähnen einen negativ ausgefallenen exakt austitrierten und durch ausreichende Kontrollen gesicherten Agglutinationsversuch mit einem echten Meningokokkenstamm. Auch Gassner (21) berichtet über Stämme, die aus dem Liquor von Meningitiskranken gezüchtet waren, und die teils gar nicht, teils mit nur einem der beiden angewandten Sera agglutinierten.

Die Herkunft und Beschaffenheit der Sera muß überhaupt bei der Beurteilung der Agglutinationsversuche in höherem Maße als es bis jetzt geschieht, berücksichtigt werden. Klinger und Fourman (47) erwähnen bereits Beobachtungen, die in diesem Sinne sprechen. Gassner (21) hat mit dem aus Rostock bezogenen Serum (Kaninchenserum) an den gleichen Meningokokkenstämmen ganz andere Ergebnisse erhalten als mit dem aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt stammenden Serum (Eselserum); es ist nicht unwahrscheinlich, daß sich die verschiedenen Tierarten für die Gewinnung von agglutinierendem Meningokokkenserum ungleich eignen. Das Berliner Serum gab einerseits wesentlich weniger einwandfreie positive Agglutinationen als das Rostocker und neigte andererseits mehr zu unspezifischen Ausflockungen.

Die Tatsache, daß die gleichen Meningokokkenstämme ein verschiedenartiges Verhalten gegenüber den beiden von Gassner (21) verwendeten Seren zeigten, dürfte damit in Zusammenhang zu bringen sein, daß das Berliner und Rostocker Serum mit verschiedenen Meningokokkenstämmen hergestellt sind. Die Beobachtungen deuten dann darauf hin, daß die einzelnen Meningokokkensera jeweils nur einen bestimmten kleineren oder größeren Kreis von Meningokokkenstämmen und zwar vermutlich solchen, die dem Antigenstamm des Serums nahe stehen, agglutinieren.

Hierfür sprechen auch die neueren Arbeiten französischer und englischer Autoren. Es sind unzweifelhaft serologische Unterschiede zwischen verschiedenen Meningokokkenstämmen vorhanden, und diese Unterschiede veranlassen die Autoren nach dem Vorgang von Dopter (11) 1909 zwischen „Meningokokken" und „Parameningokokken" zu unterscheiden. Darré und Dumas (10) isolierten aus Lumbalpunktaten zwei Kokkenstämme, die sie auf Grund ihres serologischen Verhaltens insbesondere im Castellanischen Versuch, als „Parameningokokken" ansprechen. Die weiteren Untersuchungen von Dopter und Pauron (12—14) zeigen nun aber, daß auch die sogenannten „Parameningokokken" serologisch keine einheitliche Gruppe bilden; es wurden drei verschiedene Rassen (α, β, γ) festgestellt, die untereinander genau so große serologische Differenzen auf-



weisen, wie sie seinerzeit zur Abtrennung der „Parameningokokken" von den sogenannten „echten Meningokokken" geführt hatten.

So hätten wir also nach diesen Autoren neben „Meningokokken" vorläufig drei verschiedene Spezies „Parameningokokken". Meningokokken und „Parameningokokken" sind in gleicher Weise aus dem Liquor Meningitiskranker gezüchtet, sind also Stämme, die das gleiche klinische Krankheitsbild hervorrufen. Auch kulturell und morphologisch verhalten sie sich vollständig gleich. Nur die serologischen Unterschiede können zur Abgrenzung dienen; da aber die einzelnen Stämme der „Parameningokokken" sich serologisch gegeneinander genau so scharf abzeichnen wie die willkürlich aufgestellten Hauptgruppen der „Meningokokken" gegenüber den „Parameningokokken", finden wir neuerdings bei Wollstein (83) das Bestreben, die Haupteinteilung in „Meningokokken" und „Parameningokokken" als ungenügend begründet fallen zu lassen und nur verschiedene Stämme von Meningokokken zu unterscheiden.

Die Aufstellung des Begriffes der „Parameningokokken" ist auch schon im Hinblick auf die im Namen angedeutete Analogie mit Paratyphus irreführend. Bei Typhus und Paratyphus liegen doch ganz andere Verhältnisse vor als bei Meningokokken und „Parameningokokken". Bei ersteren erschöpft sich die Unterscheidung eben nicht nur in serologischen Differenzen, sondern sie beruht vor allem in weitgehenden Unterschieden der klinischen Krankheitsbilder und ferner in sehr wesentlichen kulturell-biologischen Abweichungen. Auch mit der serologischen Differenzierung der verschiedenen Ruhrarten kann die Trennung zwischen „Meningokokken" und „Parameningokokken" nicht in Parallele gesetzt werden, denn auch bei den Ruhrarten liegen wiederum vor allem sehr große Verschiedenheiten der klinischen Bilder und nicht minder deutliche kulturelle und biologische Unterschiede (Giftbildung nur bei Shiga-Kruse!) vor. Von alledem ist bei Meningokokken und „Parameningokokken" nicht die Rede, und darum sind wir nur berechtigt, zwischen ausschließlich serologisch unterscheidbaren Rassen von Meningokokken, dagegen nicht zwischen zwei verschiedenen Gattungen „Meningokokken" und „Parameningokokken" zu unterscheiden. Ob der eine Stamm besser bei 37°, der andere besser bei 55° agglutiniert wird, wie einige Autoren beobachtet zu haben angeben, hat mit der Frage, ob rein serologische Verschiedenheiten zur Aufstellung neuer Gattungen berechtigen, gar nichts zu tun.

Ohne Berücksichtigung der Arbeiten von Dopter (11), Dopter und Pauron (12—14), Darré und Dumas (10), Wollstein (83) bezeichnet Pollag (63) einen schleimbildenden Kapselkokkus als „Parameningokokkus", welcher nach der Beschreibung des Autors vom Meningococcus Weichsel-



baum kulturell absolut verschieden ist. Er identifiziert ihn mit dem von Stephan (74, 75) unter dem Namen „Diplococcus mucosus Leipzig“ beschriebenen angeblich gramnegativen Keim, welchen wiederum v. Lingelsheim (54) für identisch hält mit dem zuerst von ihm beschriebenen „Diplococcus mucosus“. Nach Scheller (67) ist jedoch der Stephansche Kokkus nicht gramnegativ, sondern grampositiv und unterscheidet sich also auch hierdurch vom Meningococcus Weichselbaum. Die von Pollag gewählte Benennung dieses Kokkus als „Parameningokokkus“ ist zu verwerfen, weil die Bezeichnung Diplococcus mucosus die ältere ist, und weil die ohne Berücksichtigung des bisherigen Begriffs der Parameningokokken gewählte Bezeichnung „Parameningokokkus“ nur geeignet ist, die auf diesem Gebiete jetzt bestehende Verwirrung noch zu vergrößern.

Die Tatsache des Vorhandenseins serologisch verschiedener Rassen von Meningokokken geht auch aus einem von ärztlicher Seite stammenden Aufsatz in den Times vom 22. 1. 17 hervor, der durch das Kgl. preuß. Kriegsministerium den militärärztlichen Behörden zur Kenntnisnahme überwiesen wurde (78). Danach handelt es sich nicht „um eine Bakterie, sondern um vier verschiedene Typen dieser Art“. Auf die daran geknüpften Ausführungen über die Behandlung mit spezifischen Seren soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Aus dem Vorhandensein serologisch verschiedener Rassen von Meningokokken ergibt sich für die praktische Meningokokkendiagnose, daß von einem bestimmten agglutinierenden Meningokokkenserum nur die jeweils dem betreffenden Antigenstamm serologisch nahestehenden Stämme agglutiniert werden können. Solange wir nicht absolut polyvalente Sera haben, können darum aus einem etwaigen negativen Ausfall des Agglutinations- bzw. Komplementbindungsversuches auf die Meningokokkennatur des untersuchten Stammes keinerlei Schlüsse gezogen werden. Negative Agglutinationsergebnisse sind also unter keinen Umständen beweisend. Andererseits muß bei positiver Agglutination strengstens darauf geachtet werden, daß die weiter oben angegebenen Vorsichtsmaßregeln jede Möglichkeit einer Täuschung ausschließen. Hierdurch dürfte freilich die Zahl derjenigen Fälle, in welchen die Agglutination zur Stützung der Diagnose herangezogen werden kann, eine weitere Verminderung erfahren.

Da also bei dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnis von der Agglutination der Meningokokken ein positiver Ausfall derselben von vornherein von dem Zufall des Besitzes eines für den jeweils zu untersuchenden unbekannten Stamm geeigneten Serums abhängig ist, kann der serologische Nachweis keinesfalls als „Schlußstein der Diagnose“ [Hancken (35)] verlangt werden. Vielmehr muß auch heute noch die Diagnose auf den exakten Nachweis durch Kultur gegründet werden.



Eine etwaige positive Agglutination liefert natürlich eine erfreuliche, keineswegs aber unbedingt notwendige Bestätigung des kulturellen Nachweises. Nur falls es je möglich sein sollte, wirklich für alle bekannten und möglichen Meningokokkenrassen agglutinierende Sera nebeneinander zur Verfügung zu haben, könnte dem serologischen Nachweis eine größere Bedeutung zuerkannt werden.

Die bisherige vielfache Überschätzung des serologischen Nachweises für die Meningokokkendiagnose, z. T. im Verein mit einer ungenügenden Technik der Agglutinationsuntersuchungen ist einer der Gründe für die bestehende Unsicherheit und die vielfachen Widersprüche in der Meningokokkendiagnose. Selbstverständlich haben die weiter oben wiedergegebenen Unterschiede des mikroskopischen und kulturellen Nachweises in den Angaben der einzelnen Autoren auch nicht zur Klärung der Verhältnisse beigetragen. Vergleichen wir z. B. die grundlegenden und zu eindeutigen Eigebnissen führenden Untersuchungen Schottmüllers (69) mit einer der modernen Arbeiten, z. B. Hancken (35), Klinger und Fourman (47), u. a. [von Köhlisch (48), H. Fischer (16), A. Jaiser (42) zu schweigen]. so können wir wirklich nicht von einem Fortschritt in den Jahren 1905 bis 1915/17 auf dem Gebiete der Diagnose der Meningokokken reden. Es ist alles unsicher geworden. Auch die sorgfältigeren Untersucher vermögen eine klare Umschreibung der für Meningokokken spezifischen Eigenschaften nicht zu geben. ,,Wir besitzen vorläufig kein den Meningokokken allein zukommendes stets vorhandenes Merkmal", sagen Klinger und Fourman (47). ,,Typische Stämme können wir jederzeit leicht erkennen; handelt es sich aber um einen in einer oder mehreren Eigenschaften atypischen Stamm, so kann häufig eine sichere Diagnose nicht gestellt werden. Nur die Herkunft desselben wird hier in manchen Fällen eine Entscheidung ermöglichen." Und entsprechend sagt Hancken (35): ,,Wir kennen z. Zt. keine absolut beweisende Eigenschaft des Meningococcus, die zur Diagnosestellung allein verwertbar ist." Zur Kennzeichnung der zurzeit herrschenden Verwirrung sei noch erwähnt, daß der eine der Verfasser [Gassner (21)] eine Reihe von ihm als Weichselbaumsche Meningokokken best mmte Reinkulturen, die zuvor von Prof. Pfeiffer (Rostock), Dr. Zeissler (Altona) und Prof. Schottmüller (Hamburg) übereinstimmend als solche bestätig waren, zur weiteren Begutachtung an die Kaiser Wilhelm-Akademie (Berlin) sandte und von dort den Entscheid erhielt, daß von den 11 Stämmen ,,nur eine Kultur bei der Nachprüfung als Meningokokkenkultur anerkannt werden konnte."

So kann es nicht wundernehmen, wenn die jetzige Unsicherheit der bakteriologischen Meningokokkendiagnose wenig kritisch veranlagte Unter-



sucher zu falschen Ergebnissen und Schlüssen geführt hat. Einen Höhepunkt in dieser Richtung bedeuten die Untersuchungen von Köhlisch (48), die nach den eigenen Worten ihres Autors „nichts Abgeschlossenes, Ausgereiftes" bringen, jedoch nicht immer als das bewertet werden, wofür der Autor selbst sie bewertet sehen möchte. Im Interesse der Sache muß einmal klar ausgesprochen werden, daß die Ausführungen Köhlischs nicht verdienen, als ernsthaft berücksichtigt zu werden. Die Gramfärbung ist falsch, was zu eine unrichtigen Beurteilung des Gramverhaltens der untersuchten Kokken führen muß. Die Beurteilung morphologischer Merkmale ist ebensowenig einwandfrei. Der Verfasser fand z. B. „Kokken, aber Meningokokken waren es nicht, es waren vielmehr Streptokokken von anscheinend ganz charakteristischem und spezifischem Verhalten. Schon im mikroskopischem Präparat lagen sie in Haufen zusammen", und die weitere Schilderung zeigt das eine mit Sicherheit, daß die beobachteten „Streptokokken" etwas ganz anderes gewesen sind. Die kulturellen Untersuchungen kranken vor allem daran, daß sichtlich nicht mit Reinkulturen gearbeitet worden ist. Mischkulturen, aus denen die einzelnen Komponenten herauswachsen, sind die Grundlage seiner „Mutations"forschung. Nicht weniger bedenklich sind die Ausführungen über „Mutationen" im Tierkörper und im Körper des Kranken, in denen nach Belieben Meningokokken in Streptokokken „mutieren" und umgekehrt. In Wirklichkeit handelt es sich, soweit die Mitteilungen von Köhlisch (48) überhaupt ein Urteil gestatten, bei dem berichteten Fall um eine Meningokokkenmeningitis mit gleichzeitiger Mischinfektion durch eine andere, auf Grund der vorliegenden Angaben nicht bestimmbare Kokkenart. Derartige Mischinfektionen sind längst bekannt und auch neuerdings wieder mehrfach beschrieben (Duhot et Boez (15), Gaethgens (20), Goetz und Hanfland (30), Silbergleit und Angerer (71)). Sie haben allerdings noch nicht zur Aufstellung „vager Hypothesen", wie Köhlisch (48) selbst von seinen eigenen Ausführungen sagt, geführt.

Das Beispiel von Köhlisch scheint leider Schule zu machen. H. Fischer (16) und A. Jaiser (42) diskutieren bei dem von ihnen beobachteten Fall einer Mischinfektion bei Meningitis nunmehr ebenfalls die Möglichkeit einer „Mutation". Das Bedenkliche der Arbeit von Köhlisch (48) scheinen diese Autoren nicht erkannt zu haben, sonst hätten sie nicht gerade diese Arbeit als Kronzeugen von Mutationshypothesen angeführt und wären vielleicht auch in dem Vergleich des von ihnen als Krankheitserreger gefundenen „Diplococcus flavus" der dem von Köhlisch gezüchteten „Streptokokkus:" „in allem ... fast aufs genaueste gleicht, vielleicht mit ihm identisch ist" vorsichtiger gewesen.

Die gegen die Untersuchungen von Köhlisch (48) zu erhebenden Bedenken lassen sich nun allerdings nicht ausschließlich auf die bisherigen Mängel der Meningokokkendiagnostik zurückführen; denn Köhlischs Ausführungen verdanken ihre Entstehung auch dem Mangel bakteriologischer Schulung. Andererseits wären die vorgekommenen Entgleisungen doch vielleicht weniger schwer geworden, wenn die Meningokokkendiagnostik nicht wie bisher in erster Linie von dem Gutdünken des einzelnen Untersuchers, sondern von bestimmten, allgemein anerkannten Richtlinien abhinge. Das Fehlen einer allgemein anerkannten Diagnostik wird ja gerade in den sorgfältigen Arbeiten von den Autoren selbst als Mangel empfunden, in gleicher Weise aber auch von dem Leser, denn nur eine gleichmäßige, einheitliche Diagnostik ermöglicht einen einwandfreien Vergleich der von den verschiedensten Seiten ausgeführten Untersuchungen. So unterliegt es gar keinem Zweifel, daß bei Keimträgeruntersuchungen die von verschiedenen Autoren gefundenen, weit divergierenden Prozentzahlen positiver Fälle nicht unwesentlich auch auf Verschiedenheiten der Untersuchungsmethode zurückzuführen sind, so daß sich den hygienisch-epidemiologischen Feststellungen von Keimträgern schon aus diesem Grunde nur ein sehr bedingter Wert zusprechen läßt.

Vereinheitlichung der diagnostischen Methodik ohne Beeinträchtigung ihrer Sicherheit ist das Ziel, nach dem wir streben müssen. Es ist in obigem in Hinblick auf die Untersuchungen der letzten Jahre ausgeführt, daß eine solche Vereinheitlichung nicht nur wünschenswert, sondern auch möglich ist, und daß die zu verlangende Sicherheit der Diagnose unter der gleichzeitigen Vereinfachung nicht im geringsten leidet, im Gegenteil, durch den Fortfall entbehrlicher und nur beschränkt leistungsfähiger Hilfsmittel ein beträchtlicher Fortschritt erzielt wird.

Der eindeutige und, soweit heute möglich, einfachste Nachweis des Meningococcus Weichselbaum würde sich nach den obigen Ausführungen folgendermaßen gestalten:

Allgemeine Methodik.

I. Mikroskopische Prüfung durch Gramfärbung.
II. Kulturelle Prüfung:
   a) Menschenbluttraubenzuckeragarplatte,
   b) gewöhnlicher Agar.
   c) gewöhnliche Bouillon.

} Stets zuverlässig.

III. Serologische Prüfung durch Agglutination, oft versagend.

Durchführung der Untersuchung.

A. Untersuchung von Rachenabstrichen.

1. Herauszüchtung und Isolierung:
   Aszitestraubenzuckeragarplatte.
2. Mikroskopische Prüfung der Kolonieen: Gramfärbung.
3. Kulturelle Prüfung:
   a) Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte,
   b) gewöhnlicher Agar,
   c) gewöhnliche Bouillon.
4. Serologische Prüfung durch Agglutination.

B. Untersuchung von Lumbalpunktaten, Exsudaten usw.

1. Mikroskopische Untersuchung im Grampräparat direkt und ev. nach Anreicherung mit Traubenzuckerbouillon.
2. Herauszüchtung und Isolierung:
   Aszitestraubenzuckeragarplatte oder Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte.
3. Mikroskopische Prüfung der Kolonieen: Gramfärbung.
4. Kulturelle Prüfung:
   a) Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte,
   b) gewöhnlicher Agar,
   c) gewöhnliche Bouillon.
5. Serologische Prüfung durch Agglutination.

C. Untersuchung des strömenden Blutes.

1. Herauszüchtung und Isolierung mittels
   Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte (Traubenzuckeragar und Krankenblut).
2. Mikroskopische Prüfung der Kolonieen: Gramfärbung.
3. Kulturelle Prüfung:
   a) Menschenblut-Traubenzuckeragarplatte,
   b) gewöhnlicher Agar,
   c) gewöhnliche Bouillon.
4. Serologische Prüfung durch Agglutination.

Technische Einzelheiten.

a) Gramfärbung:

   I. Anilinwassergentianaviolett: drei Minuten.

   II. Lugolsche Lösung: zwei Minuten.

   III. Alkohol. absol, bis keine Farbe mehr abläuft oder mit Fließpapier abgetupft werden kann.

   IV. Nachfärbung mit verdünntem Karbolfuchsin oder Bismarckbraun. Einzelheiten bei Schmorl: Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 7. Auflage. 1914, S. 305 und 310.

b) Anreicherung: Zusatz von einen halben bis ein Drittel Volumen 10prozentiger Traubenzuckerbouillon und Bebrütung bei 37°.

c) Aszitestraubenzuckeragar: Nähragar mit 2% Traubenzucker und 20% Aszites.

d) Menschenblut-Traubenzuckeragar: Nähragar mit 2% Traubenzucker und 20% Menschenblut (vergl. Seite 301 und 302).

e) Gewöhnlicher Agar oder Glyzerinagar.

f) Gewöhnliche Bouillon.

g) Ausführliche Agglutination:

I. Agglutinierendes Serum in einfacher, zweifacher, vierfacher, achtfacher Titerdosis.

II. Normales Serum derselben Tierart, je im Fünffachen obiger Serumkonzentrationen.

III. Physiologische Kochsalzlösung.

h) Orientierende Mikroagglutination:

I. Agglutinierendes Serum im 10 bis 50 fachen der Titerdosis.

II. Normales Serum derselben Tierart im Doppelten vorstehender Serumkonzentrationen.

III. Physiologische Kochsalzlösung.

Mikroagglutination nur mit sehr hochwertigem Serum ratsam. Ergebnis durch Makroagglutination bestätigen.

Die Durchführung der Untersuchung auf Meningokokken ist, wie die Zusammenstellung zeigt, je nach dem zu untersuchenden Material etwas verschieden. Wesentlich ist ferner, daß positiver Kokkennachweis je nach der Fundstelle verschieden bewertet wird. In dieser Hinsicht liegen auch aus jüngster Zeit hie und da Angaben vor, die nicht ohne Widerspruch bleiben dürfen. So wird die klinische Diagnose „Meningokokkenmeningitis" zuweilen ausschließlich oder zunächst auf Grund positiver Rachenbefunde gestellt [Hochhaus (39), Svestka (76)], wo doch ebensowohl gesunde Keimträger eine häufige Erscheinung sind als auch über Meningitiskranke ohne Meningokokken im Rachen berichtet ist [Gassner (21)]. Rachenabstriche für die Diagnose einer Meningokokkenerkrankung in ganz leichten, klinisch unsicheren Meningitisfällen [Hochhaus (39)] oder in fraglichen Sepsisfällen heranzuziehen, ist nicht ratsam; vielmehr muß der Nachweis der Krankheitserreger für Meningitis aus dem Lumbalpunktat, für Bakteriämie und Sepsis aus dem Blut selbst geführt werden: [Gassner (21), Ghon (25, 26), Goebel und Hess (28), Jochmann (45) Staehelin (73), Zeissler und Riedel (84)]. Wenn z. B. Bittorf (4), Köhlisch (48) mehrfach aus wiederholt negativen Blutkulturversuchen nur auf Grund positiven Liquorbefundes die Diagnose „Meningokokkensepsis" stellen, so kann eine solche Diagnose nur den Wert einer Vermutung haben.



Literaturverzeichnis.

1. v. Angerer, Diskussionsbemerkung. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1915. S. 454.

2. J. P. Bijl und R. N. M. Eykel, Meningitis cerebrospinalis epidemica. *Tidschr. voor Geneesk*. 1916.

3. A. Bittorf, Über septische Meningokokkeninfektion. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1915. S. 1085.

4. Derselbe, Zur Kenntnis der Meningokokkensepsis. *Münchener med. Wochenschrift*. 1916. S. 951.

5. P. Börnstein, Ein Fall von epidemischer Genickstarre bei allgemeiner Miliartuberkulose. *Zentralbl. f. Bakteriologie*. Abt. I. Orig. 1917. Bd. LXXIX. S. 172.

6. C. Brach und Jos. Fröhlich, Über die Serotherapie der epidemischen Genickstarre. *Wiener klin. Wochenschrift*. 1915. S. 529.

7. H. A. Bray, Chronic meningococcus septicemia associated with pulmonary tuberculosis. *Arch. of internal. Med*. Vol. XVI. 1915. p. 487.

8. Chiari, Rückenmark von Meningitis suppurativa cerebrospinalis meningococcica. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1915. S. 935.

9. S. Costa, Sur le diagnostic et le prognostic microbiologiques de la méningite cérébrospinale épidemique. *C. r. Soc. d. Biol*. T. LXXVI. 1914. p. 742.

10. H. Darré et J. Dumas, Nouvelle espèce de paraméningocoque. Pluralité des paraméningocoques. *Eebenda*. 1914. T. LXXVII. p. 106.

11. Chr. Dopter, Etude de quelques germes isolés du rhinopharynx voisins du méningocoque (Paraméningocoques). *Ebenda*. 1909. T. LXVI. p. 25.

12. Dopter et Pauron, La saturation des agglutines et des précipitines appliquée à la différentiation des méningocoques et des paraméningocoques. *Ebenda*. 1914. T. LXXVII. p. 157.

13. Dieselben, Différentiation des paraméningocoques entre eux par la saturation des agglutines. *Ebenda*. p. 231.

14. Dieselben, La „saturation des bactériolysines“ appliquée à la différenciation du méningocoque et des paraméningocoques. *Ebenda*. p. 292.

15. E. Duhot et L. Boez, Association de méningocoque et de colibacille au cours d'une méningite cérébrospinale. *Ebenda*. 1914. T. LXXVI. p. 795.

16. Heinrich Fischer, Beitrag zur Bakteriologie der Meningitis cerebrospinalis epidemica (Mischinfektion). *Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten usw.* 1916. Bd. V. S. 163.

17. Ernst Fränkel, Über den Nachweis von Meningokokken in der Lumbalflüssigkeit. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1915. S. 1060.

18. Eug. Fränkel, Über petechiale Hauterkrankungen bei epidemischer Genickstarre. *Beiträge z. pathologischen Anatomie usw*. 1916. Bd. LXIII. S. 60.



19. Fromme und Hancken, Beurteilung von Umgebungsuntersuchungen und Meningokokkenträgern bei Bekämpfung der übertragbaren Genickstarre. *Diese Zeitschrift.* 1916. Bd. LXXXII. S. 243.

20. Gaethgens, Beitrag zur Bakteriologie der Meningitis. *Zentralblatt f. Bakt. usw.* 1. Abt. Orig. 1914. Bd. LXXV. S. 41.

21. G. Gassner, Meningokokkenuntersuchungen anläßlich der Schweriner Genickstarreepidemie. 1917. *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXXIV. S. 279.

22. Derselbe, Hefewassernährböden und ihre Bewertung. *Zentralblatt f. Bakt. usw.* 1. Abt. Orig. Bd. LXXIX. 1917. S. 208.

23. Derselbe, Über das Mannitgärungsvermögen der Colibakterien. *Ebenda* 1917. Bd. LXXIX. S. 304.

24. Derselbe, Asparagin als Stickstoffquelle für Typhusbazillen. *Ebenda.* 1917.

25. A. Ghon, Meningitis Weichselbaum. *Prager med. Wochenschrift.* 1915. Bd. XL. S. 17.

26. Derselbe, Über die Einsendung von Untersuchungsmaterial zur Diagnose der Meningitis Weichselbaum. *Ebenda.* S. 187.

27. Ghon und B. Roman, Zur Klinik, Genese und Ätiologie der eitrigen Meningitis im Kriege. *Med. Klinik.* 1915. S. 1093.

28. F. Goebel und O. Hess, Beiträge zur Klinik der Therapie der epidemischen Genickstarre. *Münchener med. Wochenschrift.* 1915. S. 1655.

29. M. H. Gordon, Die wachstumshemmende Wirkung des Speichels auf Meningokokken. *Brit. med. Journ.* 1916. Nr. 2894 (zitiert nach *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1916. S. 927).

30. O. Götz und F. Hanfland, Zur Klinik und Therapie der Weichselbaumschen Meningokokkenmeningitis. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 1284.

31. C. Gram, Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten. *Fortschr. d. Medizin.* 1884. Bd. II. S. 185.

32. G. B. Gruber, Zur Lehre von Wesen, Verbreitung und Bekämpfung der Meningokokkenmeningitis. *Diese Zeitschrift.* 1915. Bd. LXXX. S. 219.

33. Derselbe, Über das Exanthem im Verlaufe der Meningokokkenmeningitis („Genickstarre"). *Deutsches Archiv f. klin. Medizin.* 1915. Bd. CXVII. S. 250.

34. Derselbe, Über das Exanthem im Verlaufe der Meningokokkenmeningitis. *Münchener med. Wochenschrift.* 1915. S. 786.

35. W. Hancken, Zur Bakteriologie der Meningokokken. *Zentralblatt f. Bakt.* 1. Abt. Orig. 1916. Bd. LXXVIII. S. 365.

36. A. Harzer und K. Lange, Beitrag zur Frage der Differentialdiagnose von Meningokokken. *Münchener med. Wochenschrift.* 1916. S. 950.

37. G. Herzog, Zur Diagnose der epidemischen Genickstarre. *Ebenda.* 1915. S. 1087.

38. Herzog, Sanitätsrat, Akuter Gelenkrheumatismus und Meningitis. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 1352.

39. H. Hochhaus, Über die abortiven Formen der Meningitis cerebrospinalis. *Ebenda.* 1915. S. 1185.

40. E. C. Hort, Die Bedeutung der Meningokokken für die Ätiologie der Genickstarre. *Brit. med. Journ.* 1916. (Zitiert nach *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1916. S. 286).

41. Th. Hryntschak, Ein Fall von Meningitis cerebrospinalis siderans. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1915. S. 1566.

42. A. Jaiser, zitiert nach Fischer (16).

43. R. Imhofer, Meningokokkenwundinfektion nach Halsdurchschuß. *Med. Klinik.* 1917. S. 270.

44. K. Isaak, Die Behandlung der Meningokokkenträger mit Eucupin. *Münchener med. Wochenschrift.* 1917. S. 1009.

45. Jochmann, Übertragbare Genickstarre als Kriegsseuche. *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung.* 1914. S. 759.

46. L. Justitz, Eine neue und wirksame Methode zur Entkeimung von Meningokokkenträgern. *Münchener med. Wochenschrift.* 1916. S. 1283.

47. R. Klinger und F. Fourman, Zur Bakteriologie und Prophylaxe der Meningitis epidemica. *Ebenda.* 1915. S. 1037.

48. Köhlisch, Bakteriologische Befunde bei einem Fall von Meningokokkensepsis; gibt es eine Mutation bei Meningokokken? *Diese Zeitschrift.* 1915. Bd. LXXX. S. 404.

49. J. Kudruáč, Zur Therapie der Genickstarre. *Therapie der Gegenwart.* 1917. S. 211.

50. Marie Kuřák, Die Behandlung der Meningitis cerebrospinalis mit großen Serummengen. *Medizinische Klinik.* 1915. S. 1054.

51. E. Küster, Behandlung der Meningokokken- und Diphtheriebazillenträger. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1116.

52. E. Küster und H. Günzler, Zur Behandlung von Meningokokken- und Diphtheriebazillenträgern. *Zentralbl. f. Bakteriol.* Abt. I. Orig. 1916. Bd. LXXVIII. S. 442.

53. R. v. Kutschera, Genickstarre im Pustertal. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1915. S. 470.

54. v. Lingelsheim, Über einen neuen Infektionserreger bei epidemischer Influenza. *Münchener med. Wochenschrift.* 1917. S. 606.

55. I. Lloyd, Beachtenswerte Winke für die Bereitung von Blutagar für Meningokokken. *Brit. Med. Journ.* 1916. No. 2900 (Zitiert nach *Berl. klin. Wochenschrift.* 1916. S. 1059).

56. E. Mangelsdorf, Übertragbare Genickstarre. *Deutsche Militärärztliche Zeitschrift.* 1916. Nr. 22—24.

57. H. Morgenstern, Exanthem und Rezidiv bei Meningitis epidemica. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1263.

58. H. Mühsam, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Hirnhautentzündung, insbesondere der epidemischen Genickstarre. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1916. S. 1293.

59. N. Obé, Ein einfaches Verfahren zur Erleichterung des Nachweises von Meningokokken in der Lumbalflüssigkeit. *Münchener med. Wochenschrift.* 1915. S. 610.

60. A. Orticoni, Le pronostic cylotogique et bactériologique de la méningite cérébrospinale. *C. r. Soc. d. Biol.* 1914. T. LXXVI. S. 602.

61. Petruschky, Zur Vorbeugung der epidemischen Genickstarre. *Münchener med. Wochenschrift.* 1915. S. 1306, 1667.

62. L. Pick, Histologische und histologisch-bakteriologische Befunde beim petechialen Exanthem der epidemischen Genickstarre. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 994.

63. S. Pollag, Parameningokokkenmeningitis. *Münchener med. Wochenschrift.* 1917. S. 771.



64. Nathan Rosenbaum, Ein unter eigentümlichen Symptomen auftretender Fall von Meningitis cerebrospinalis epidemica fulminans. *Medizinische Klinik.* 1915. S. 1424.

65. V. K. Russ, Die Bedeutung der Meningokokkenträger für das Militär. *Militärmed. und ärztl. Kriegswissenschaft.* Wien und Leipzig. 1914. S. 201.

66. E. Sacquépée et Delater, Nouveau milieu de culture pour le méningocoque et des germes voisins. *C. r. Soc. d. Biol.* 1914. T. LXXVII. S. 224.

67. R. Scheller, Influenza oder Grippe? *Deutsche med. Wochenschrift.* 1917. S. 1005.

68. Schlesinger, Demonstration einer Frau mit Meningitis levissima (epidemica). *Berlin. klin. Wochenschrift.* 1915. S. 1294.

69. H. Schottmüller, Über Meningitis cerebrospinalis epidemica (Weichselbaumsche Meningitis). *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. S. 1617, 1683, 1729.

70. J. Schwenke, Über Meningitis cerebrospinalis epidemica mit hämorrhagischen Hautausschlägen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. S. 318.

71. H. Silbergleit und K. v. Angerer, Klinische und bakteriologische Beobachtungen bei Meningitis epidemica (Mischinfektion bei Meningitis epidemica). *Deutsche Med. Wochenschrift.* 1916. S. 7.

72. A. Spitzer, Über ansteckende Krankheiten der Kriegszeit. Liječnički Vijesnik. 1915. Vol. XXXVII. S. 71. (Zitiert nach *Zentralblatt f. Bakt.* Ref. 1916. Bd. LXIV. S. 572).

73. Staehelin, Über epidemische Genickstarre. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1915. S. 621.

74. R. Stephan, Über eine unter dem Bilde des Meningismus verlaufende Allgemeininfektion mit gramnegativen Diplokokken. *Münchener med. Wochenschrift.* 1916. S. 670.

75. R. Stephan, Über einen neuen Infektionserreger bei epidemischer Influenza. *Münchener med. Wochenschrift.* 1917. S. 257.

76. V. Svestka, Meningokokkensepsis. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1915. S. 1319.

77. v. Tabora, Bericht über den Stand der jetzigen Meningitis cerebrospinalis-Epidemie. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 995.

78. „Times". Die Bekämpfung einer ansteckenden Krankheit in der Armee. Von dem ärztlichen Mitarbeiter. *Times* vom 15. 1. 1917.

79. F. Umber, Flecktyphusartiger Verlauf von Genickstarre. *Medizinische Klinik.* 1915. S. 187.

80. S. Vomela, Meningitis Weichselbaum. *Lékařské Rozhledy.* Bd. XXII. S. 396.

81. K. Walko, Weiterer Beitrag zu den Mischinfektionen mit epidemischen Krankheiten im Kriege. *Prager med. Wochenschrift.* 1915. Bd. XL. S. 215.

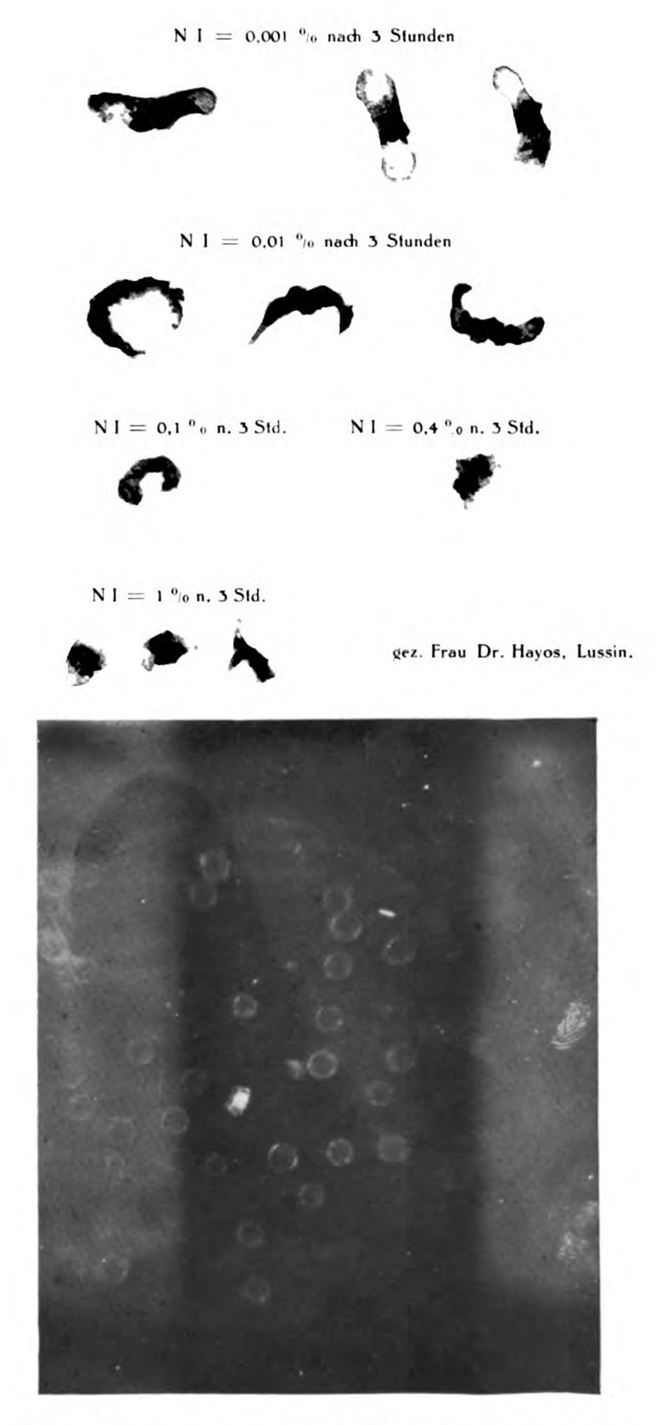
82. G. Wolff, Der Versuch einer neuen Meningitisbehandlung mit Silberpräparaten. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1486.

83. M. Wollstein, Parameningicoccus and its antiserum. *Journ. of experim. Med.* 1914. Vol. XX. S. 20.

84. Joh. Zeissler und F. Riedel, Zwei Fälle von Meningokokkensepsis ohne Meningitis und ihre Diagnose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1917. S. 258.

85. Joh. Zeissler, Zur Züchtung des Bacillus phlegmonis emphysematosae Eug. Fraenkel. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1917. S. 878.





Dunkelfeldaufnahme von Malariablut bei 1 % Chiningehalt nach 20 Minuten.

Man sieht die Schrumpfung und Körnelung der Plasmasubstanz des Halbmondes.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

[Aus dem Bakteriologischen Feldlaboratorium Nr. 12.]
(Leiter: R.-A. Privatdozent Dr. Ernst Löwenstein.)

Über die Wirkung des Chinins auf die Halbmondformen der Malaria.

Von

R.-A. Privatdozent Dr. **E. Löwenstein**
in Wien.

(Hierzu Taf. I.)

Binz hat schon im Jahre 1869 auf Grund seiner Infusorienversuche die Ansicht ausgesprochen, daß die Chininwirkung auf der direkten Einwirkung des Chinins auf die Parasiten beruhen müsse. Laverans Entdeckung hat die Bestätigung dieser Annahme ermöglicht.

Um die Chininwirkung aber vollständig auszunützen, mußten zunächst zwei Fragen beantwortet werden. 1. Auf welche Entwicklungsstufen der Malariaplasmodien wirkt das Chinin ein? 2. Wo ist der Angriffspunkt des Chinins innerhalb des Malariaplasmodiums gelegen?

Golgi, zitiert nach Mannaberg, hat auf Grund seiner an nativen Präparaten gewonnenen Erfahrungen folgende Chininempfindlichkeitsskala für die Entwicklung der Quartanaparasiten aufgestellt: 1. Sporen, 2. reife Formen vor Beginn des Teilungsvorganges, 3. endoglobuläre jüngere Formen.

Celli faßt in der 2. Auflage seines Malariabuches seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen: „Das Chinin wirkt der Entwicklungsstufe der Malariaparasiten im Blute entgegengesetzt, d. h. am besten wirkt es gegen die kaum geimpften Sporozoiten, am wenigsten gegen die Formen, welche die Rezidive hervorrufen, und gar nicht oder kaum gegen die geschlechtlichen Formen."

Was die Widerstandsfähigkeit der Parasiten gegen Chinin anbetrifft, so hat Dr. Schoo in Holland durch einige Versuche bewiesen, daß das spezifische Heilmittel die leichten Tertianagameten im Blute Malariakranker vernichtet. Andererseits haben Qualdi, Martirano, Bastianelli und Bignani bewiesen, daß die Halbmonde chininisierter Patienten nicht steril sind, und sich regelmäßig im Stechmückenmagen entwickeln können. Auch Mannaberg kommt auf Grund seiner Erfahrungen am Krankenbett zum Schlusse: „Eine Form der Malariaparasiten ist gegen Chinin vollständig unempfindlich, und zwar die Reihe der Halbmondkörper."

Schaudinn und Jansco gelang es ebenfalls, Anophelinen mit dem Blute chininisierter Patienten zu infizieren.

Alle Forscher sind sich darüber einig, daß die jüngsten Formen die größte Empfindlichkeit, die Sexualformen die größte Resistenz gegenüber dem Chinin besitzen.

Die große Chininresistenz der Sexualformen zu erklären, ist bis jetzt nicht gelungen, da eben über die Wirkungsweise des Chinins auf die Struktur des Malariaparasiten noch kein einheitliches Urteil vorlag.

Über den Mechanismus der Chininwirkung bei den asexualen Formen äußern sich Mannaberg, Romanowsky auf Grund von Untersuchungen an ungefärbten Präparaten dahin, daß wohl das Chromatin der Angriffspunkt des Chinins sei. Auch Celli ist dieser Ansicht: „Bei der Färbung nach Romanowsky hat es den Anschein, als ob nach der Wirkung von Chininsalzen mit dem Protoplasma speziell mit der Chromatinsubstanz eine Veränderung vorgegangen wäre, da man sie gar nicht oder nur sehr spärlich zu Gesicht bekommt."

Auch Schaudinn hielt das Chromatin für den Angriffspunkt des Chinins.

Um zu einer klaren Vorstellung der Wirkung des Chinins auf die Halbmondformen zu kommen, genügen nicht die Beobachtungen, welche sich während der Chininbehandlung ergeben, sondern dazu sind doch Versuche im Reagenzglase notwendig. — Ein für solche Versuche geeignetes Blut ist ja in Friedenszeiten in unserem Klima nicht zu haben, jetzt aber boten die aus Albanien kommenden Fälle tropischer Malaria endlich Gelegenheit, dieser für die Behandlung der Malaria so wichtigen Frage näher zu treten.

Die Halbmonde wurden deshalb gewählt, weil sie für die Beobachtung die wenigsten Schwierigkeiten bieten und dabei doch eine hohe Chininresistenz besitzen, die man ja doch schon aus den Erfolgen der Chininbehandlung kennt.



Die vorliegenden Versuche wurden derartig angestellt, daß mittels Venenpunktion entnommenes Blut in Chinin-Kochsalz-Lösungen verschiedener Konzentration von $^{1}/_{1000}$ Prozent bis 10 Prozent eingespritzt wurde, und zwar immer zu gleichen Teilen.

Dabei ergab sich die auffallende Tatsache, daß das Blut bereits in den 2 prozentigen Chininlösungen nicht mehr zur Gerinnung kam, selbst in den 1- und 0·5prozentigen Chininlösungen wurde die Gerinnung sehr verzögert, auch kam es nicht zur Bildung eines festen Blutkuchens; bei den 5- und 10prozentigen Chininlösungen wurde selbst nach 2 Tagen keine Gerinnung beobachtet.

Offenbar wurden durch das Chinin die weißen Blutkörperchen derartig geschädigt, daß sie die Gerinnung nicht mehr auslösen konnten.

Die Wirkung des Chinins auf die Halbmonde selbst möge folgender Versuch veranschaulichen:

Patient P., tropische Malaria mit vielen Halbmonden im Blute, nimmt ab 21. VIII. täglich 1 g Chininsulf. in Lösung und bekommt am 6. IX. 0·9 g Neosalvarsan intravenös; am 15. IX. im Blute sehr viele Halbmonde.

Je 1 ccm Blut wird mit je 1 ccm $^{1}/_{10}$-, 1-, 2-, 5- und 10prozentiger Chininlösung gemischt, und diese Mischungen sofort nativ untersucht. — Es zeigt sich nun, daß selbst $^{1}/_{10}$prozentige Chininlösungen die Halbmonde nicht in sichtbarer Weise zu beeinflussen vermögen. Erst bei der 1prozentigen Lösung sah man etwa 10 Minuten nach der Mischung, daß mit den Halbmonden gewisse Veränderungen vor sich gehen. Die Veränderungen konnte man aber im Hellfelde nicht so gut beobachten wie im Dunkelfeld; hier sah man, daß das klare, strukturlose Plasma des Halbmondes sich rasch zu trüben begann. Nach wenigen Minuten wurde das Bild deutlicher, man hatte den Eindruck, wie wenn Fällungen im Plasma aufgetreten wären; das Plasma war bis an den Rand mit kleinsten Körnchen angefüllt, die noch viel feiner sind, als die Körnelung im Plasma der weißen Blutkörperchen.[1] Das Chromatin und das Pigment wurde nicht in sichtbarer Weise beeinflußt. Bei 2prozentiger Chininlösung trat diese Fällung im Plasma des Halbmondes sofort nach der Mischung auf, ebenso bei den höheren Konzentrationen. Die Beobachtungen bei den 5- und 10prozentigen Chininlösungen sind dadurch erschwert, daß das Chinin in dichten Wolken ausfällt, und Details schwer zu unterscheiden sind. Leider läßt sich aus der Tatsache, daß eine durch Chinin fällbare Sub-

[1] **Siehe das Mikrophotogramm.**

stanz im Halbmond vorhanden ist, nichts weiteres schließen, denn Chinin ist eines der besten Fällungsmittel, insbesondere auf Lezithin, Seifen, Eiweißkörper, wie Traube gefunden hat. Traube hat das Chinin als „Ausflockungsmittel par excellence" bezeichnet.

Bei diesen Versuchen zeigte es sich, daß die 0·5prozentigen Lösungen ungefähr so rasch wirken, wie die 1prozentigen Lösungen. Bei 0·3prozentigen Lösungen ist nach 20 Minuten erst eine leichte Trübung angedeutet, die meisten Halbmonde sind aber noch gesund; erst nach 3 Stunden bei 37° ist der Zustand erreicht, den die 0·5prozentigen Lösungen in 20 Minuten erreichten; das Plasma ist dann ebenfalls von feinsten Körnchen gefüllt. Bei 0·25prozentigen ist das Bild schon ein anderes; die meisten Halbmonde sind auch nach 3 Stunden anscheinend gesund, erst nach 12 Stunden zeigen sie eine leichte milchige Trübung, es kommt aber auch nach 24 Stunden nicht zu dem Bilde, wie es die 1prozentige Chininlösung sofort erzielt.

Nach dem nativen Bilde beurteilt, dürfte die untere Grenze der Chininwirkung auf die Halbmonde bei 0·2 Prozent gelegen sein.

Es lag nun noch die Möglichkeit vor, etwaige nativ nicht sichtbare Veränderungen durch die Färbung aufzudecken; ein Versuchsprotokoll möge die Wirkung des Chinins auf die Halbmonde illustrieren:

Patient Vochoska, sehr zahlreiche Halbmonde und Ringe. Es wird je 1 ccm Blut in je 1 ccm

0·001 prozentige Chininlösung
0·01 ,, ,,
0·1 ,, ,,
0·2 ,, ,,
0·3 ,, ,,
0·4 ,, ,,
1·0 ,, ,,
5·0 ,, ,,

gespritzt, nach 10 Minuten 1, 3 und 24 Stunden nach der Mischung wurden Ausstriche gemacht. Das Resultat sei in folgender Tabelle wiedergegeben:

Die beifolgende Tafel I (bei $^1/_{12}$ Zeißimmersion, Okular 4, 160 Tubuslänge) veranschaulicht die Befunde. Aus den Zeichnungen erhellt ohne weiteres, daß die Giemsafärbung wirklich die Veränderungen in viel besserer Weise zeigt wie die Beobachtung im nativen Präparate.



Chininlösung	In 20 Minuten	In 1 Stunde	In 3 Stunden
0·001 %	Unverändert	Unverändert	Unverändert
0·01 %	Unverändert	Gestalt gut erhalten, Plasma anscheinend unverändert, Chromatin leuchtend rot	Gestalt gut erhalten, nur wenig an den Polen geschrumpft, Chromatin leuchtend rot, Plasma krümelig, schollig zerfallen, fleckig gefärbt.
0·1 %	Unverändert	Gestalt gut erhalten, Chromatin leuchtend rot, Plasma krümelig zerfallen, fleckig gefärbt, keine Pigmenthäufchen	Gestalt wenig geschrumpft, meistens gut erhalten, Plasma stark gekörnt, Chromatin gut erhalten
0·2 %	Unverändert	Gestalt gut erhalten, Plasma krümelig zerfallen, Chromatin leuchtend rot, wenige Pigmenthäufchen ohne Plasmasaum	Halbmonde stark geschrumpft, sehr viel Pigmenthäufchen, Chromatin leuchtend rot, Plasmasaum schmal
0·3 %	Gestalt gut erhalten, die Plasmagrenzen unscharf, Lückenbildung und Fleckung, Chromatin gut sichtbar. Aber auch noch anscheinend gesunde Halbmonde	Halbmonde stark geschrumpft, Plasma krümelig zerfallen, Chromatin erhalten	Halbmonde sehr stark geschrumpft, sehr viel Pigmenthäufchen, Chromatin leuchtend rot, Plasmasaum schmal und tiefblau
0·4 %	Plasma wenig geschrumpft, trüb fleckig blau, an einzelnen Stellen, besonders um den Pigmentkranz herum, Chromatin leuchtend rot	Plasma schollig wie geronnen, Chromatin gut erhalten, aber über die ganzen Halbmonde zerstreut	Sehr viel Pigmenthäufchen mit sehr schmalem, tiefblauem Plasmasaum, Chromatin noch sichtbar
1·0 %	Dasselbe	Halbmonde sehr stark geschrumpft, ganz schmaler Saum von scholligem, blauem Detritus, Chromatin noch sichtbar	Sehr viel Pigmenthäufchen ohne oder mit ganz schmalem Plasmasaum, Chromatin noch sichtbar
5·0 %	Halbmonde sehr stark geschrumpft, Chromatin nur sehr schlecht sichtbar, sehr viel Pigmenthäufchen ohne Saum, Plasma oft auf der einen Seite zu einem Klumpen geronnen		Bei den meisten Halbmonden sind nur die Pigmenthäufchen und Chromatinreste, sowie scholliger, blauer Detritus erhalten

Schlußfolgerungen.

1. Das Chinin greift auch die Halbmondformen, und zwar nur die Plasmasubstanz im Halbmond an, nicht das Chromatin. Es tritt eine deutliche Fällung im Plasma auf, die man im nativen Blutpräparate deutlich und einwandfrei beobachten, aber auch im Giemsapräparat nachweisen kann.

2. Die Wirkungsgrenze des Chinins liegt bei etwa 0·01 Prozent Chinin. muriaticum-Gehalt, wie sich auch durch die Giemsafärbung zeigen läßt; im nativen Präparate ist die Wirkung erst bei 0·2 Prozent Chiningehalt direkt sichtbar.

3. Die am Chromatin bei 1prozentigen Chininlösungen sichtbaren Veränderungen sind nicht als eine direkte Wirkung des Chinins auf das Chromatin, sondern als eine mechanische Folge der Wirkung des Chinins auf das Plasma zu deuten.

4. Für die Chininwirkung ergibt sich daher die praktische Schlußfolgerung, daß das Chinin am besten auf die Formen wirken wird, welche viel Protoplasma und wenig Chromatin haben; die Formen mit wenig Protoplasma und viel Chromatin müssen die größte Resistenz besitzen. In der Tat kann man sich von der hohen Chininresistenz der männlichen chromatinreichen Formen am Krankenbett überzeugen: Selbst unmittelbar, 5, 10 und 20 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0·5 g Chinin. muriat. war keinerlei Schädigung der Beweglichkeit der Mikrogameten zu erkennen.



[Aus dem k. und k. bakteriologischen Feldlaboratorium Nr. 12.
(Leiter: Reg.-Arzt Doz. Dr. E. Löwenstein.)]

Über den Ausfall der Wassermannreaktion bei Malaria.

Von

San.-Fähnrich **S. Hirsch**.

Der Verfasser hat in einer Reihe von Malariafällen, die aus Albanien zugekommen waren, die Wassermannreaktion angestellt; dabei waren folgende Gesichtspunkte maßgebend:

Erstens wurden nur jene Fälle untersucht, die einen positiven Blutbefund dargeboten haben.

Zweitens wurden für die Reaktion die schwersten Fälle ausgesucht, und zwar Leute mit ausgesprochener Malariakachexie, großem Milztumor (in den meisten Fällen reichte der untere Milzpol bis zum Nabel), vergrößerter Leber, hochgradiger Anämie und Ikterus.

Drittens wurde das Blut während oder knapp nach dem Anfalle aus der Kubitalvene entnommen.

Viertens wurden nur solche Fälle untersucht, die bei uns noch nicht in Chininbehandlung gestanden sind.

Es wurde insgesamt bei 78 Fällen (44 Tropica, 6 Tropica und Tertiana, 28 Tertiana) die Wassermannreaktion nach der Originalmethode angestellt, wobei zu erwähnen ist, daß alle diese Fälle mit Ausnahme eines Tropica-Tertianafalles, der zugleich eine Initialsklerose hatte, anamnestisch und klinisch keine Lues dargeboten haben.

Die Untersuchungen ergaben folgendes Resultat: Von den 44 reinen schwersten Tropicafällen mit positivem, für die Tropica charakteristischem Blutbefund (Ringe und Halbmonde) war nur bei 12 Fällen die Wassermannreaktion positiv, während dieselbe bei 32 Fällen negativ war.

Von den 6 Tropica-Tertianafällen war der Wassermann nur in 4 Fällen positiv, während er in 2 Fällen negativ war.



Von den 28 Tertianafällen war der Wassermann nur in 12 Fällen positiv, blieb in den übrigen 16 Fällen negativ.

Bei den 12 Malaria-Tropicafällen, die den Wassermann positiv hatten, wurde nach dreiwöchentlicher Chininbehandlung wieder die Wassermannreaktion angestellt, und da zeigte es sich, daß dieselbe bei 9 dieser 12 Fälle nach diesem Zeitraume negativ geworden war.

Bei den 6 Tropica-Tertianafällen mit positivem Wassermann konnte nur in 3 Fällen die Reaktion nach 3 Wochen wiederholt werden. Alle diese 3 Fälle ergaben nach diesem Zeitraume ein negatives Resultat.

Von den 12 Tertianafällen konnte nur in 7 Fällen die Wassermannreaktion nach 3 Wochen wiederholt werden; 5 von diesen 7 Fällen hatten jetzt einen negativen Wassermann.

Faßt man nun das Besprochene zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

Bei 44 schwersten Malaria-Tropicafällen ist nur
in 12 Fällen der Wassermann positiv, während
„ 32 „ „ „ negativ ist.

9 Fälle dieser 12 Fälle, mit positivem Wassermann nachuntersucht, ergeben einen negativen Wassermann.

6 Tropica-Tertianafälle: 4 Fälle zeigen einen positiven Wassermann, darunter auch ein Fall mit einer Initialsklerose, während bei 2 Fällen der Wassermann negativ ist; 3 von diesen 4 Fällen mit positivem Wassermann, nach 3 Wochen nachuntersucht, ergaben einen negativen Wassermann, darunter auch der oben erwähnte Fall mit der Initialsklerose, der während dieser 3 Wochen einmal mit 0·9 g Neosalvarsan behandelt wurde.

Von 28 Tertianafällen sind
12 Fälle mit positiver Wassermannreaktion und
16 „ „ negativer „

Bei 7 dieser 12 positiven Fälle wurde die Wassermannreaktion ebenfalls nach 3 Wochen angestellt, und da gaben 5 Fälle den negativen Wassermann.

Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß der positive Ausfall der Reaktion nicht durch das Vorhandensein der Parasiten, nicht durch das Fieber und nicht durch die Beteiligung der Leber und des Milztumors zu erklären ist. Auch kommt ihr keine diagnostische oder prognostische Bedeutung für die Malaria zu.[1]

[1] Literatur siehe bei Zschucke, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1913. S. 1716.



[Aus dem k. k. serotherapeutischen Institut in Wien.]
(Vorstand: Hofrat Paltauf.)

Experimentelle Untersuchungen über die Chininausscheidung im Harn.

II. Mitteilung.

Von

Priv.-Doz. Dr. **E. Löwenstein** und Dr. **W. Kosian,**
Assistenten am Institut.

In der I. Mitteilung[1] hat Löwenstein gemeinsam mit Neuschloss die überraschende Tatsache gefunden, daß im Verlauf der parenteralen Chininbehandlung die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Chinins sehr stark zurückgeht. Die Resultate dieser Arbeit lassen sich kurz in folgendem zusammenfassen:

1. Bei normalen Individuen ist die Chininausscheidung 12 Stunden nach der Einverleibung von 0·5 g im wesentlichen bereits beendet. Der Höhepunkt wird bei intravenöser Injektion nach $^1/_2$ Stunde, bei subkutaner Injektion nach 2 Stunden, innerlicher Einverleibung zwischen der 2. und 5. Stunde erreicht.

2. Bei parenteral vorbehandelten Individuen ist die Chininausscheidung bei jedem Applikationsmodus wesentlich geringer als bei nicht vorbehandelten. Die Ausscheidungsmenge ist am geringsten bei intravenöser und subkutaner, am größten nach innerlicher Verabreichung.

3. Die Chininausscheidung bei innerlich vorbehandelten Individuen ist dem normalen gegenüber zwar etwas verzögert, im ganzen aber nicht herabgesetzt. Eine Chiningewöhnung, wie wir sie nach parenteraler Einverleibung sehen, tritt nach innerlicher Verabreichung nicht ein.

[1] Siehe *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXXIV. S. 257.



Zum Nachweis des Chinins haben sich Löwenstein und Neuschloss der Fällungsmethode mittels saurer Jodquecksilberkaliumlösung bedient, einer Methode, die Giemsa und Schaumann bei ihrer Arbeit als sehr wertvoll erkannt haben. Da es für Löwenstein und Neuschloss auf Massenuntersuchungen ankam, so war von vornherein eine andere Methode nicht anwendbar. Tatsächlich haben Löwenstein und Neuschloss mittels dieser Methode bei zahlreichen, lange Zeit parenteral mit Chinin behandelten Patienten keine Spur von Chinin mehr im Harn nachweisen können, trotzdem die Untersuchungen stündlich nach der Injektion von 0·5 g Chinin hydrochl. vorgenommen wurden. Bei anderen Patienten kam es doch zu einer positiven Reaktion, deren Stärke eben nur aus der Menge des entstehenden Niederschlages geschätzt wurde.

Es war also von Interesse, diese Beobachtungen weiter zu verfolgen, insbesondere war es unbedingt notwendig, durch quantitative Untersuchungen, die im Felde nicht möglich waren, die Resultate der obigen Arbeit nachzuprüfen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Chinin nach der klassischen Alkaloidbestimmungsmethode durch Ätherausschüttelung nach Alkalisierung des Urins und Wägung des Ätherrückstandes bestimmt. Um die ganze Urinmenge zu erhalten, wurde der Versuch nur an Kaninchen und Meerschweinchen, nicht am Menschen gemacht. Zunächst handelt es sich darum, festzustellen, ob das Kaninchen und das Meerschweinchen dieselbe Erscheinung zeigen wie der Mensch, daß im Verlauf der parenteralen Behandlung die Menge des mit dem Harn ausgeschiedenen Chinins immer mehr zurückgeht.

Bemerkt sei noch, daß die normalerweise im Harn ausgeschiedenen Mengen bei Mensch und Tier annähernd übereinstimmen. Die mittels der verschiedenen Methoden, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll, gefundenen Werte schwanken zwischen 20 und 30 Prozent. Die bei unseren Untersuchungen gefundenen Werte stimmen auch vollkommen mit den von Giemsa und Schaumann, Nischi und anderen Autoren[1] gefundenen Mengen überein. Quantitativ bestimmbar durch Wägung sind aber nur die am 1. und 2. Tag ausgeschiedenen Chininmengen, am 3. Tag mußten wir uns mit dem qualitativen Nachweis durch die Thalleiochinreaktion begnügen. Die nachfolgenden Protokolle beweisen, daß tatsächlich die Gesetze für die Chininausscheidung durch den Harn für Menschen, Kaninchen und Meerschweinchen die gleichen sind.

[1] Literatur bei Giemsa und Schaumann, *Archiv für Tropenhygiene*. 1908. Beiheft.



Kaninchen 1.

Vorbehandlung: Das Tier wurde jeden dritten Tag mit je 2 ccm 10 proz. Chin. mur. subkutan injiziert. Das Chinin wurde alle 24 Stunden in den gesammelten Harnmengen quantitativ bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
4. IV. 1917	1. Injektion	21 Prozent	6 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
7. IV. 1917	2. „	22·3 „	6 „	quantitativ 0 qualitativ +
10. IV. 1917	3. „	21 „	7 „	quantitativ 0 qualitativ +
13. IV. 1917	4. „	19·2 „	3·5 „	quantitativ 0 qualitativ +
16. IV. 1917	5. „	19 „	2·6 „	quantitativ 0 qualitativ +
19. IV. 1917	6. „	12 „	3·5 „	quantitativ 0 qualitativ +
22. IV. 1917	7. „	10 „	4 „	quantitativ 0 qualitativ +
25. IV. 1917	8. „	10 „	3 „	quantitativ 0 qualitativ +
28. IV. 1917	9. „	8 „	3·6 „	quantitativ 0 qualitativ +
1. V. 1917	10. „	7·4 „	2 „	quantitativ 0 qualitativ +
4. V. 1917	11. „	7·5 „	2·6 „	quantitativ 0 qualitativ +
7. V. 1917	12. „	7·7 „	—	—

Kaninchen 2.

Vorbehandlung: Wie bei Kaninchen Nr. 1.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
15. IV. 1917	1. Injektion	22 Prozent	5·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
18. IV. 1917	2. „	23 „	6·4 „	quantitativ 0 qualitativ +
21. IV. 1917	3. „	20 „	5·5 „	quantitativ 0 qualitativ +
24. IV. 1917	4. „	18·5 „	4 „	quantitativ 0 qualitativ +
27. IV. 1917	5. „	19 „	6 „	quantitativ 0 qualitativ +
1. V. 1917	6. „	11 „	3 „	quantitativ 0 qualitativ +
4. V. 1917	7. „	8 „	4 „	quantitativ 0 qualitativ +
7. V. 1917	8. „	10·55 „	3·4 „	quantitativ 0 qualitativ +
10. V. 1917	9. „	8 „	3·8 „	quantitativ 0 qualitativ +
13. V. 1917	10. „	7·55 „	2·1 „	+

Kaninchen XI.

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde jeden fünften Tag mit 0·1 proz. Chin. mur. subkutan injiziert.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
11. VII. 1917	1. Injektion	20·2 Prozent	5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
16. VII. 1917	2. ,,	16·5 ,,	2 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
21. VII. 1917	3. ,,	12·75 ,,	2 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
26. VII. 1917	4. ,,	10 ,,	2·5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
11. VIII. 1917	5. ,,	7 ,,	3·6 ,,	—

Kaninchen XII.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
11. VII. 1917	1. Injektion	20 Prozent	5·75 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
16. VII. 1917	2. ,,	16 ,,	2·5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
21. VII. 1917	3. ,,	13 ,,	2·75 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
26. VII. 1917	4. ,,	11·2 ,,	3 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
11. VIII. 1917	5. ,,	7·25 ,,	3·5 ,,	—

Kaninchen XVI.

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde jeden dritten Tag mit 0·5 ccm einer 10 proz. Chin. mur. subkutan injiziert; nach 10 Injektionen mit 2 ccm injiziert und bestimmt.

Injektionsdatum	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
27. VII. 1917	11. Injektion	2 Prozent	0·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +

Kaninchen XVII.

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde jeden dritten Tag mit 0·5 proz. Chin. mur. subkutan injiziert; nach 10 Injektionen mit 2 ccm injiziert und bestimmt.

Injektionsdatum	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
27. VII. 1917	11. Injektion	sehr wenig Harn		+ † 1. VIII.

Kaninchen XVIII.

Vorbehandlung: Wie bei Kaninchen XVII.

Injektionsdatum	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
27. VII. 1917	11. Injektion	2 Prozent	0·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ + † 1. VIII.



Aus diesen Versuchen ersehen wir, daß tatsächlich je länger die Behandlung andauert, desto geringer die ausgeschiedene Menge Chinin wird. Leider vertragen die Tiere keine längere Chininbehandlung, sie gehen gewöhnlich nach der 10. bis 12. Injektion marantisch zugrunde, aber diese Beobachtungszeit genügt vollkommen, um die Übereinstimmung der mittels der Quecksilberjodkaliummethode beim Menschen gewonnenen Resultate mit den durch Ätherausschüttelung und Wägung des Ätherrückstandes beim Kaninchen gewonnenen Resultaten zu beweisen.

Als Ursache für die Verminderung der Chininausscheidung im Harn im Verlaufe der parenteralen Behandlung kommen nur zwei Möglichkeiten in Betracht: erstens eine Steigerung der Retentionskraft und zweitens eine Steigerung der Zerstörungskraft gegenüber dem parenteral einverleibten Chinin.

Daß im Verlaufe der parenteralen Chininbehandlung immer mehr Chinin im Organismus zurückbehalten werden kann, ist nicht von der Hand zu weisen. Man könnte sich ganz gut vorstellen, daß durch eine Dichtung des Parenchyms eines Organes z. B. der Niere die Durchlässigkeit für Chinin sinken könnte. Man könnte auch daran denken, daß durch das Chinin eine Sekretionsbeschränkung bewirkt wird, doch widerspricht dem die Tatsache, daß die Urinmenge unter der Chininwirkung nicht zurückgeht. Deshalb erscheint uns nur die Annahme einer Dichtung des Nierenparenchyms einer besonderen Widerlegung bedürftig, zumal wir das Chinin als ein Erregungsmittel der glatten Muskulatur kennen. Wir kennen die volumenverkleinernde Wirkung des Chinins auf die Milz und die wehenerregende Wirkung auf den Uterus. Daß in der Tat eine solche Wirkung vorliegen kann, beweist auch die Kurve des Kaninchens III. Dieses wurde täglich injiziert und zeigte am 2. Tag. also nach 24 Stunden, einen sehr starken Abfall in der Chininausscheidung. Hier konnte es sich tatsächlich um eine Dichtung des Nierenparenchyms handeln; Versuche zur Klärung dieser Frage sind ebenfalls im Gange. Aber gerade bei diesem Kaninchen können wir im Verlaufe der Behandlung auch den zweiten Absturz der Kurve beobachten, der nach einer Pause von 23 Tagen eintritt und bis auf 3·55 Prozent heruntergeht.

Wir halten es für ausgeschlossen, daß die Retentionshypothese für diese verringerte Ausscheidung ausreicht und führen dafür folgende Momente an:

1. Die durch die parenterale Behandlung bewirkte Veränderung in der Chininausscheidung durch die Nieren wird vom Organismus sehr lange festgehalten, wie die folgenden Protokolle beweisen. Das Kaninchen III wurde durch 10 Tage täglich mit je 2 ccm 10prozentiger Chininmuriatikum-



lösung subkutan injiziert. Das Chinin wurde alle 24 Stunden in den gesammelten Harnmengen quantitativ bestimmt. Dann wurde durch 23 Tage eine Pause gemacht, und erst am 24. Tage wieder eine Chinininjektion von 0·2 g vorgenommen.

Kaninchen III.

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde fortlaufend durch 10 Tage täglich mit je 2 ccm 10 prozent. Chinin mur. subkutan injiziert. Das Chinin wurde alle 24 Stunden in den gesammelten Harnmengen quantitativ bestimmt.

Injektionsdatum	Injektionsdosen	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
		Tag Prozent									
	10Injektionen	25	12·5	14	14	12	13·5	11·9	15·5	16·5	12·5

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde dann 23 Tage nach der zehnten fortlaufenden Injektion abermals injiziert und bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
16. VI. 1917	11. Injektion	6 Proz.	1·65 Proz.	quantitativ 0 qualitativ +
19. VI. 1917	12. ,,	3·55 ,,	2 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Aus diesem Versuch geht hervor, daß zwar am 2. Tage bereits eine ganz auffällige Verminderung der ausgeschiedenen Chininmengen eingetreten ist, welche vielleicht doch auf eine Wirkung des Chinins auf die Nieren zurückgeführt werden kann. Aber die 23 Tage nach der letzten Injektion vorgenommene Prüfung ergab erst das wirkliche Resultat der parenteralen Vorbehandlung, indem nach dieser langen Pause 3·55 Prozent — gegenüber 25 Prozent nach der ersten Injektion ausgeschiedenen Chininmenge — im Urin vorhanden waren. Aber auch die Protokolle der Kaninchen VIII, IX, XI, XII und XIII beweisen, daß die durch eine oder mehrere Chinininjektionen bewirkte Veränderung in der Chininausscheidung durch den Harn längere Zeit andauert (bis 47 Tage Pause). (Vgl. diese Protokolle.)

Viel deutlicher noch sind die an Meerschweinchen erhaltenen Resultate. Zur Verfügung standen uns 6 Meerschweinchen, welche im Verlaufe der Monate November und Dezember 1916 je 14 Injektionen 0·05 g Chininummuriaticumlösung subkutan erhalten haben. Nach der ersten Prüfungsinjektion unterschieden sich die Tiere durchaus nicht von den Kontrolltieren, nach der zweiten Injektion hingegen ist bereits der Unterschied gegenüber den Kontrolltieren ohne weiteres ersichtlich (vgl. das folgende Meerschweinchenprotokoll).



Meerschweinchen mit Vorbehandlung.

Vorbehandlung: **Sämtliche Tiere haben je 14 Injektionen 0·05 g Chin. mur. im November und Dezember 1916 erhalten.**

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Meerschweinchen I 11. IV. 1917	1. Injektion	20 Prozent	6 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen II 11. IV. 1917	1. ,,	22 ,,	7 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen III 22. V. 1917	1. ,,	21·5 ,,	5·4 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen IV 22. V. 1917	1. ,,	22 ,,	6·1 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen I 14. IV. 1917	2. ,,	12 ,,	3 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen II 14. IV. 1917	2. ,,	10 ,,	2·8 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen III 22. V. 1917	2. ,,	10 ,,	3 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen IV 22. V. 1917	2. ,,	12·5 ,,	2·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Meerschweinchen ohne Vorbehandlung.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Meerschweinchen I 11. IV. 1917	1. Injektion	22 Prozent	5·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen II 11. IV. 1917	1. ,,	21·5 ,,	6·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen III 22. V. 1917	1. ,,	21·7 ,,	5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen IV 22. V. 1917	1. ,,	20·3 ,,	6·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen I 14. IV. 1917	2. ,,	17·5 ,,	6·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen II 14. IV. 1917	2. ,,	20 ,,	5·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen III 22. V. 1917	2. ,,	20 ,,	4 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
Meerschweinchen IV 22. V. 1917	2. ,,	17·5 ,,	5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Aus diesem Versuch geht hervor, daß diese Veränderung des Organismus in seinem Verhalten gegenüber dem parenteral einverleibten Chinin durch mindestens 6 Monate bestehen bleibt. Bereits die 2. Injektion bewirkt die Veränderung im Ausscheidungstypus, wie sie bei normalen Tieren erst nach der 7. bis 10. Injektion erreicht wird. Schon aus dieser Tatsache allein ist der Schluß gestattet, daß die Verminderung der Chininausfuhr durch den Harn nur auf Rechnung einer Steigerung der Zerstörungskraft des chiningewöhnten Organismus gegenüber dem Chinin zu setzen ist. Auch hier ist das an ein richtiges Antigen erinnernde Ver-



halten auffällig, daß nach einer längeren Pause erst auf die 2. Injektion die frühere Höhe der Immunität erreicht wird.

Es sprechen aber noch andere Umstände dafür, daß durch die parenterale Anwendung eine Umstimmung des Organismus selbst in seinem Verhalten gegenüber dem Chinin erzeugt wird. Vor allem spricht die Beobachtung dafür, daß diese Veränderung im Ausscheidungstypus erst etwa nach dem 20. Tag erreicht wird, ganz gleichgültig, ob man täglich oder jeden 4. Tag injiziert (vgl. Kaninchen I, II, III). Hier sehen wir dasselbe Verhalten wie bei einem richtigen Antigen, bei dem ja auch gegen den 20. Tag der Höhepunkt der Immunität erreicht wird. Injiziert man täglich (Kaninchen III und VII), setzt also für die Dichtung des Nierenparenchyms die günstigsten Bedingungen, so erzielt man **keine** Beschleunigung des Eintritts der geänderten Ausscheidung.

Kaninchen VII.

Vorbehandlung: Das Tier wurde täglich durch 10 Tage injiziert, aber nur die 1. und 11. Injektion wurde gewichtsanalytisch bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
15. VI. 1917	1. Injektion	11 Prozent	3·75 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
26. VI. 1917	11. Injektion	13·75 Prozent	5·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +

Daß aber auch eine einzige Injektion von 0·2 g Chinin genügt, um bei der Reinjektion von 0·2 g nach **20** Tagen die Veränderung des Organismus in seinem Ausscheidungsvermögen zu demonstrieren, zeigt das Protokoll vom Kaninchen VIII.

Kaninchen VIII.

Vorbehandlung: Das Tier wird einmal mit 2 ccm 10 prozent. Chin. mur. subkutan injiziert und bestimmt. Nach 20 Tagen abermals injiziert und bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
6. VI. 1917	1. Injektion	21·5 Prozent	5·5 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
26. VI. 1917	2. ,,	7·2 ,,	2·6 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Auch die Protokolle von Kaninchen IX und XIII sprechen dafür, daß nicht die Zahl der Injektionen, sondern das zeitliche Moment für den Eintritt der Umstimmung des Organismus maßgebend ist.



Kaninchen IX.

Vorbehandlung: Das Tier wird einmal mit 2 ccm 10 prozent. Chin. mur. subkutan injiziert und bestimmt. Nach 5 Tagen wieder injiziert und nach 47 Tagen abermals injiziert und bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
20. VI. 1917	1. Injektion	21·5 Prozent	6·1 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
25. VI. 1917	2. ,,	12 ,,	6·5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
11. VIII. 1917	3. ,,	7 ,,	2·2 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Kaninchen XIII.

Vorbehandlung: Das Kaninchen wurde mit 2 ccm 10 prozent. Chin. mur. subkutan injiziert und bestimmt. Nach 20 Tagen abermals injiziert und bestimmt.

Injektionsdaten	Injektionsdosen	1. Tag	2. Tag	3. Tag
11. VII. 1917	1. Injektion	20·0 Prozent	6·2 Prozent	quantitativ 0 qualitativ +
31. VII. 1917	2. ,,	11·5 ,,	2·5 ,,	quantitativ 0 qualitativ +
11. VIII. 1917	3. ,,	4·1 ,,	2 ,,	quantitativ 0 qualitativ +

Auch weiter spricht gegen die Retentionshypothese die Beobachtung, daß die Ausscheidungsmenge immer weiter sinkt, je länger man die parenterale Behandlung fortsetzt.

Gegen die Annahme einer Steigerung der Zerstörungskraft des parenteral behandelten Organismus sprechen eigentlich gar keine wichtigen Gründe. Höchst auffallend ist eben nur der Unterschied zwischen der Wirkung des Chinins, das durch den Magendarmkanal resorbiert wird, gegenüber dem parenteral resorbierten. In keinem einzigen Falle haben Löwenstein und Neuschloss bei Patienten, welche Chinin per os genommen hatten, eine derartige Beeinflussung des Organismus beobachtet.

Wenn wir die Momente zusammenfassen, die dafür sprechen, daß eine Erhöhung der Zerstörungskraft des mit Chinin parenteral behandelten Organismus die Ursache des Verschwindens des Chinins aus dem Harn ist, so müssen wir die Wirkungslosigkeit der Vorbehandlung per os als erstes Moment anführen (vgl. auch das Verhalten der echten Antigene [Tetanustoxin und Tuberkulin, Löwenstein]).[1]

[1] Über innere Anwendung des Tuberkulins. *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1906.



Als zweites Moment käme die Dauer der erreichten Zustandsänderung in Frage, welche mit mindestens 6 Monaten zu bewerten wäre.

Als drittes Moment ist der Umstand anzuführen, daß der kritische Umschwung in der Chininausscheidung erst nach 20 Tagen eintritt. Als viertes Moment sei noch erwähnt, daß die Zerstörungskraft sich im Verlaufe der Behandlung immer weiter steigert.

Es haben also eine Reihe von Tatsachen sich ergeben, die an das Verhalten von richtigen Antigenen erinnern. Wir haben nun versucht, Tiere durch längere Zeit parenteral mit Chinin zu behandeln, um auf diese Weise vielleicht doch zu einem Antikörper zu kommen. Die tödliche Wirkung des Chinins im Tierversuch durch Zusatz von Serum mit Chinin behandelter Ziegen, Kaninchen, Meerschweinchen aufzuheben, ist uns in keinem einzigen Falle gelungen. Aber auch eine aktive Immunität zu erzielen, ist uns trotz langer Vorbehandlung von Meerschweinchen nicht gelungen.

Schlußfolgerungen.

1. Die von Löwenstein und Neuschloss beobachtete Tatsache, daß im Verlaufe der parenteralen Behandlung mit Chinin die Ausscheidungsmenge des Chinins im Harn sinkt, wird durch quantitative Untersuchungen bestätigt.

2. Die Analyse dieser Erscheinung ergibt folgendes: Wir müssen eine doppelte Wirkung des Chinins bei der parenteralen Einverleibung des Chinins annehmen:

a) Eine Wirkung, die nach 24 Stunden einsetzt, einen geringen Grad erreicht und rasch abklingt. Nach 3 Tagen ist sie nicht mehr nachweisbar.

b) Eine Wirkung, die den Organismus durch mehrere Monate in seinem Verhalten gegenüber dem Chinin beeinflußt. Diese tritt erst nach rund 20 Tagen in Erscheinung und äußert sich viel energischer, da viel weniger Chinin mit dem Harn ausgeschieden wird.

3. Diese Umstände deuten darauf hin, daß die Verminderung der Ausscheidungsmenge des Chinins im Verlaufe der parenteralen Behandlung auf eine Steigerung der Zerstörungskraft des parenteral behandelten Organismus zurückzuführen ist.

Nach den vorliegenden Untersuchungen erwirbt der Organismus diese Erhöhung der Zerstörungsfähigkeit nach denselben Gesetzen, wie wir sie von den echten Antigenen her kennen: Der Eintritt der Änderung im Verhalten gegenüber dem Chinin erfolgt nur nach parenteraler, nicht nach innerlicher Einverleibung, und erst nach 20 Tagen.



Die Dauer des erreichten Zustandes ist mit rund 6 Monaten zu veranschlagen. Aber auch nach einer längeren Pause ist dieser Zustand der veränderten Chininausscheidung durch den Harn nach 6 Tagen bereits nach der 2. Injektion wieder herzustellen.

Weitere Untersuchungen sind im Gange.

Nachtrag.

Inzwischen haben wir die Arbeiten fortgesetzt und können die obigen Angaben in einigen Punkten ergänzen:

Das Kaninchen VII, das bei täglicher Injektion von 0·2 Chin. muriat. kein Sinken der Chininmenge im Urin gezeigt hatte, wurde nach 97 Tagen mit derselben Dosis weiter injiziert und die ausgeschiedene Chininmenge bestimmt.

Während bei der ersten Injektion am ersten Tage 11 Prozent, bei der 11. Injektion am 11. Tage 13·75 Prozent ausgeschieden wurden, fanden sich nach 97 Tage lange dauernder Pause der Chininbehandlung im Urin bei der 12. Injektion

am I. Untersuchungstag 0·0135 g = 6·75 Prozent
,, II. ,, 0·0054 g = 2·7 ,,

Dieses Verhalten bestätigt wieder die Richtigkeit der obigen Schlußfolgerungen, einerseits, daß keine Retention vorliegen kann, weil bei täglicher Injektion durch 10 Tage **kein**, nach 97 tägiger Pause aber ein sehr starker Abfall in der Menge des ausgeschiedenen Chinins auftrat, andererseits, daß der Organismus diese im Laufe der parenteralen Behandlung erworbene Erhöhung der Zerstörungsfähigkeit lange festhält.

Die Bedeutung dieser Beobachtungen für die Behandlung der Malaria wird erst in einer späteren Arbeit besprochen werden, insbesondere die Frage, ob die Chininresistenz mancher Malariaformen nicht auf eine besonders hohe Zerstörungsfähigkeit des erkrankten Organismus gegenüber dem Chinin zurückzuführen ist.



[Aus dem Hygiene-Institut der Kgl. Universität Greifswald.]
(Direktor: Professor Dr. E. Friedberger.)

Über die vermeintliche Anaphylatoxinbildung aus Stärke.[1]

(Über Anaphylaxie. 58. Mitteilung.)

Von

E. Friedberger und **G. Joachimoglu.**

Seit der ersten Darstellung des Anaphylatoxins aus Bakterien durch Friedberger[2] hat es nicht an Bestrebungen gefehlt, die merkwürdige Tatsache, daß das artgleiche Serum für das Meerschweinchen durch die bloße Digerierung mit kleinen, an sich ungiftigen Dosen von Bakterien, auch von abgetöteten, der verschiedensten Art akut tödlich wird, zu erklären.

Friedberger selbst nimmt, entsprechend der von ihm für das Eiweiß im allgemeinen entwickelten Anschauung an, daß dieses, speziell auch das Bakterieneiweis, an sich relativ ungiftig ist und erst unter dem Einfluß der Körpersäfte in vivo und in vitro durch das Serum fermentativ zu der Giftstufe abgebaut wird, die nun ihrerseits wieder zu ungiftigen niederen Spaltprodukten zerlegt wird.

Dieser Abbau ist ein komplexes Phänomen, bedingt durch Ambozeptor und Komplement. Die von Friedberger und Vallardi[3] zuerst bewiesene Doppelfunktion des Serums, d. h. die Beteiligung bei der Giftbildung und der späteren Entgiftung, ist neuerdings auch von Sata[4] bestätigt worden. Auch Pfeiffer und Bessau[5] bestätigen die Ansicht von Fried-

[1] Die Resultate sind vorgetragen in der Sitzung des Greifswalder Medizinischen Vereins vom 8. Juni 1917.

[2] Friedberger, *Berl. klin. Wochenschr.* 1910. Nr. 32. — Friedberger und Goldschmid, *Zeitschr. f. Immunität.* 1911. Bd. IX. S. 398.

[3] Friedberger, *Med. Klin.* 1910. Nr. 13. — Friedberger und Vallardi, *Zeitschr. f. Immunität.* 1910. Bd. VII. S. 94.

[4] Sata, *Zeitschr. f. Immunität.* 1913. Bd. XVII. S. 75.

[5] Pfeiffer, *Verhandl. d. fr. Verein. f. Mikrobiol.* 1910. *Centralbl. f. Bakt.* Ref. 47. Beiheft S. 63. Pfeiffer u. Bessan, *Centralbl. f. Bakt.* Orig. 1910. Bd. LVI. S. 344.



berger, daß unter der Einwirkung des Serums ein weiterer Abbau über die Giftstufe hinaus stattfindet.

Die Eigenschaften des Anaphylatoxins sind von Friedberger und seinen Mitarbeitern eingehend studiert worden.[1] Die gefundenen Tatsachen wurden allgemein anerkannt, neuere wesentliche kaum hinzugefügt, jedoch sind die Ansichten über die Entstehung des Anaphylatoxins, wie sie von Friedberger begründet wurden, nicht unwidersprochen geblieben.

Speziell gegen die Deutung der Bildung des Bakterienanaphylatoxins hat sich Besredka[2] mit einer Reihe von Mitarbeitern gewendet; er behauptet, daß das Gift lediglich aus dem Pepton stamme, welches die Bakterien aufnehmen.

Demgegenüber konnte Friedberger und Nathan[3], Friedberger und Lura[4], Joachimoglu[5], Friedberger und Kapsenberg[6] zeigen, daß die Anaphylatoxinbildung auch aus Bakterien gelingt, die auf peptonfreien Nährböden gewachsen sind, was auch von Boehncke[7] und Bierbaum[8, 9] bestätigt worden ist. Ferner spricht die Möglichkeit der Anaphylatoxinbildung aus Trypanosomen (Friedberger und Szymanowsky[10], Marcora[11]) gegen Besredka.

Weitere Einwendungen beziehen sich auf den Mechanismus der Bildung des Anaphylatoxins. Sachs und Ritz[12] haben unsern experimentell gestützten Vorstellungen über die Entstehung des Anaphylatoxins eine Hypothese gegenübergestellt, die eines gewissen Interesses nicht entbehrt, für die aber experimentelle Beweise nach keiner Richtung hin erbracht sind.

Schon L. Michaelis hatte gegenüber Friedberger gelegentlich einer Diskussion in der Physiologischen Gesellschaft im Jahre 1910 den Einwand erhoben, daß die Giftwirkung möglicherweise bloß auf einer Beraubung des Serums an Komplement infolge von Adsorption beruhe, ein Einwand, der jedoch bald von Friedberger widerlegt werden konnte.

---

[1] Literatur siehe bei Friedberger, Die Anaphylaxie, *Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten* von Kraus und Brugsch, Berlin und Wien 1917, Bd. II erste Hälfte. S. 901 ff.

[2] Besredka und Ströbel, *Compt. rend. Soc. Biol.* 1911, 17. Nov., 15. Dez.

[3] Friedberger und Nathan, *Zeitschr. f. Immunität.* 1911. Bd. IX. H. 3.

[4] Friedberger und Lura, *Berl. Mikrobiol. Ges.* 8. Jan. 1912. *Berl. klin. Wochenschr.* 1912. — Lura, *Zeitschr. f. Immunität.* 1912. Bd. XII. H. 6.

[5] Joachimoglu, *ebenda.* 1912. Bd. XIV. S. 280.

[6] Friedberger und Kapsenberg, *ebenda,* 1913. Bd. XVI. H. 2.

[7] Boehncke, *Zeitschr. f. Hyg.* 1912. Bd. LXXII. S. 305.

[8] Bierbaum und Boehncke, *Berl. Tierärztl. Wochenschr.* 1912. Nr. 19.

[9] Boehncke und Bierbaum, *Centralbl. f. Bakt.* Abt. I. 1912. Bd. LXV. S. 504.

[10] Friedberger und Szymanowsky, *Zeitschr. f. Immunität.* 1911. Bd. IX. S. 379.

[11] Marcora, *ebenda.* 1912. Bd. XII. S. 595.

[12] Ritz und Sachs, *Berl. klin. Wochenschr.* 1911. Nr. 22.



Sachs und Ritz haben dann ganz allgemein wieder die Entstehung des Anaphylatoxins aus Bakterien auf Adsorptionsvorgänge bezogen und gewissermaßen als anorganisches Modell für die Bakterienwirkung ein Suspensionskolloid, das Kaolin, herangezogen. Das Kaolin sollte ebenso wie Bakterien imstande sein, durch gewisse Adsorptionsvorgänge das Serum giftig zu machen. Gegen die Auffassung von Sachs und Ritz lassen sich, wie Friedberger betont hat, teils theoretische, teils sachliche Einwände erheben. Theoretisch wäre eine solche Adsorptionswirkung verständlich und erklärlich bei der Anaphylatoxinbildung aus morphologischen Elementen, Blutkörperchen, Bakterien, Protozoen usw., nicht aber, wenn, wie das z. B. in den Versuchen von Friedberger und Nathan der Fall ist, die Giftabspaltung unter Verwendung von amorphem Eiweiß (frischem Serum) statthat. Sachs und Ritz glaubten festgestellt zu haben, daß „nach einfachem Digerieren von Kaolin mit Meerschweinchenserum das letztere bei bestimmter Anordnung ($^1/_4$ stündiger Kontakt von 3 g Kaolin mit 6 ccm Meerschweinchenserum bei 42°) fast konstant für Meerschweinchen toxisch wird. Die beobachteten Giftwirkungen äußerten sich in Dyspnoe, Springen usw., also anaphylaxieähnlichen Symptomen, und erwiesen sich als thermolabil." (Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 991.)

Die Autoren schreiben nun aber gleich danach wieder, die obigen Angaben erheblich einschränkend, ja fast widerrufend: „Andererseits waren aber in der Mehrzahl der Versuche auch die Abgüsse aus inaktiviertem Meerschweinchenserum nach Behandlung mit Kaolin toxisch. Da es uns zudem nicht gelungen ist, akut tödliche Wirkungen zu erzielen, so müssen wir uns mit der Feststellung dieser Tatsache begnügen, ohne uns über die Beziehungen des hier nachgewiesenen giftigen Prinzips zu dem Anaphylatoxin zu entscheiden." (Ebenda.)

Die von Sachs und Ritz beobachteten anaphylaxie„ähnlichen" Symptome sind so unbestimmt und nichtssagend angesichts der mit einer erheblichen Operation verbundenen Einspritzung von 6 ccm Flüssigkeit in die am aufgespannten Tiere freigelegte Halsvene, daß ihnen eine Bedeutung nicht zugemessen werden kann. So erscheint die Hypothese von Sachs, „daß es sich hier um Vorgänge handeln könnte, für deren Eintreten die zur Komplementbindung führenden Bedingungen erforderlich wären, ohne daß man zunächst entscheiden müßte, ob der Komplementbindungsprozeß nur gleichzeitig verläuft oder an und für sich für die Giftbildung maßgebend ist", recht gezwungen.

„Was die Entstehung des giftigen Prinzips anlangt, so könnte man entweder annehmen, daß das Gift im Serum präformiert ist, und nur durch „antagonistische Faktoren", welche bei der Anaphylatoxinbildung eliminiert werden, normalerweise an seiner Wirkung verhindert wird, oder aber einen Abbau nicht spezifischer Serumbestandteile supponieren, für dessen Eintritt die Entfernung antagonistisch wirkender Einflüsse maßgebend wäre". (Ebenda.)

Man sieht, wie gewunden und innerlich unwahrscheinlich diese Hypothese ist; vor allen Dingen stützt sie sich auf keine Tatsachen, denn in keinem einzigen Falle wurde der mit Bakterienanaphylatoxin regelmäßig eintretende Tod erzielt. Mit Recht schränken denn auch die Autoren ihre Hypothese wieder ein, indem sie sagen: „So aussichtsvoll aber die hier erörterten Hypothesen auch in mancher Hinsicht erscheinen dürften, so müssen wir uns



doch mit dem Hinweis auf Möglichkeiten mit der Deutung begnügen, da uns der Versuch der Anaphylatoxinbildung durch Meerschweinchenserum bisher allein nicht in genügend beweiskräftiger Weise und nicht konstant gelungen ist." (Ebenda S. 992.)

Schon auf dem Mikrobiologentag in Dresden, 1911[1], wurde auf Grund von Versuchen mit Szymanowsky darüber Mitteilung gemacht, daß die scheinbar geringe Giftigkeit des mit Kaolin behandelten Serums offenbar auf dem Zurückbleiben von Kaolinresten im Serum beruht. Friedberger sagte damals in der Diskussion: „Wir haben auch die Sachsschen Versuche nachgeprüft (mit Szymanowsky) und sind dabei zu Resultaten gekommen, die sich mit denen von Sachs nicht ganz in Einklang bringen lassen. Um objektiv zu konstatieren, ob durch die Injektion des mit Kaolin in Kontakt gewesenen Serums wirklich Krankheitserscheinungen auftreten können, haben wir uns einer Methode, bei der jede subjektive Deutung ausgeschlossen ist, nämlich der Temperaturmessung, bedient und dabei keinerlei Unterschiede gesehen in dem Verhalten der Kaolintiere und der Kontrollen. Ich gebe Ihnen hier eine entsprechende Tabelle herum. Ja, wir haben sogar gesehen, wie Ihnen das eine weitere Tabelle zeigt, daß an sich giftige Sera durch das Kaolin ungiftiger werden, eine Tatsache, die auch schon Sachs beobachtet hat. Ich bemerke, daß wir uns streng an die Versuchsanordnung von Sachs, namentlich auch bezüglich der Mengenverhältnisse hielten und in einem großen Teil der Versuche das gleiche Kaolinpräparat benutzten (Merck), das auch er selbst verwendet hat. Wenn also eine so empfindliche Reaktion wie die Temperaturreaktion nicht einmal eine Differenz ergibt, so kann das Kaolin tatsächlich nicht die ihm zugeschriebene Wirkung haben. Vielleicht sind die Erscheinungen, die Herr Sachs beobachtet hat, auf einen anderen Umstand zurückzuführen.

Wenn man nämlich nach Kontakt des Serums mit dem Kaolin eine Viertelstunde lang bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert, so erscheint das Serum völlig klar. Wenn man nun aber den klaren Abguß wiederum zentrifugiert, so erhält man wiederum einen nicht unbeträchtlichen Bodensatz aus dem scheinbar völlig klaren Serum. Auch nach einem weiteren viertelstündigen Zentrifugieren bei 4000 Umdrehungen ist das Kaolin nicht völlig entfernt, erst nach einer Stunde hatten wir keine sichtbaren Bodensätze mehr.[2] Das Kaolin hat also offenbar ein sehr feines Korn, das sich nur schwer durch Zentrifugieren entfernen läßt. Vielleicht sind die Erscheinungen in den Versuchen von Sachs auf das zurückgebliebene Kaolin zurückzuführen. Es ist jedoch nur eine Vermutung, einen Beweis haben wir bis heute nicht."

Daß aber auch die lediglich den Kaolinresten zukommende Giftigkeit der ungenügend zentrifugierten Abgüsse nicht als Anaphylaxie aufgefaßt werden darf, ergibt sich aus der von Friedberger festgestellten und von allen Anhängern der Adsorptionstheorie offenbar übersehenen Tatsache, daß bei dem akuten Kaolintod die Lungenblähung fehlen kann.

---

[1] Friedberger, *Centralbl. f. Bakt.* Abt. I. Ref. 1911. Bd. L. Beih. S. 71.

[2] Vgl. das hier später zu erörternde gleichsinnige Verhalten von Serumstärkemischungen.



Auch in den Versuchen von Bauer[1], der durch Einspritzung von mit Kaolin behandeltem Serum „anaphylaxieartige" Symptome erhalten haben wollte, dürfte dieses Resultat lediglich auf einer ungenügenden Entfernung des Kaolins beruht haben. In einer auf Friedbergers Veranlassung durch Frösch[2] mit dem gleichen Kaolinpräparat unternommenen Nachprüfung (unter strikter Befolgung der Bauerschen Angaben) konnte, sofern das Kaolin genügend ausgeschleudert war, nichts von den sog. „anaphylaxieartigen" Symptomen beobachtet werden. Bei diesem eindeutigen Resultat haben wir von einer besonderen Nachprüfung der Versuche von Mutermilch[3] abgesehen. Auch hier muß offenbar für die angebliche, von der anaphylaktischen ja deutlich differente Giftwirkung des mit Kaolin behandelten Serums dieselbe Fehlerquelle in Frage kommen, die dem Autor anscheinend unbekannt war. Nun scheint ihm die Elimination der Kaolinreste auch durch deren Adsorption an Organzellen gelungen zu sein. (In diesem Sinne muß wenigstens unseres Erachtens zum Teil die beobachtete entgiftende Wirkung erklärt werden. Die Entgiftung durch Normalserum, vielleicht auch teilweise die durch Organextrakte, dürfte im Sinne der Versuche von Friedberger und Kumagai aufgefaßt werden, die ja auch eine Hemmung der hämolytischen Fähigkeit des Kaolins durch Serum beobachtet haben).

Sachs[4] hat dann im folgenden Jahre unsere Angaben bestätigt, „daß das Kaolinmeerschweinchenserum durch langes und scharfes Zentrifugieren mit dem Verschwinden geringer Kaolinreste auch seine Toxizität verliert." (Verhandl. Mikrobiologentag 1912. S. 249.)

Allerdings glaubt er, „daß man die Giftwirkung des mit Kaolin behandelten Meerschweinchenserums von derjenigen des Kaolins in gewisser Hinsicht differenzieren kann".

Er beobachtete nämlich, daß die Toxizität des Kaolinserums durch $^1/_2$stündiges Erhitzen auf 60° aufgehoben wird, während das Kaolin in bezug auf seine giftige Wirkung natürlich thermostabil ist. Friedberger hatte schon früher die allerdings sehr schwache Temperaturwirkung des ungenügend zentrifugierten Kaolinserums darauf zurückgeführt, daß diese spitzen Partikelchen die Endothelwand verletzen. Es wäre nun anzunehmen, daß, wenn man das Kaolin in Eiweißlösung brächte und diese bis zur beginnenden Koagulation erhitzte, nun durch Niederschläge von Eiweißpartikelchen auf dem Kaolin dieses rein mechanisch weniger schädlich sein würde.

Das konnte tatsächlich konstatiert werden, und damit entfällt der letzte Einwand gegen die Unschädlichkeit des mit Kaolin adsorbierten Serums.

Die relativ schwache Wirkung des mit Kaolin behandelten Serums (nur unbestimmte Symptome — nie Todesfälle) führte Sachs darauf zurück, daß ein Teil des unter dem Einfluß des Kaolins gebildeten Giftes wieder vom Kaolin selbst adsorbiert wird (wie auch Bakterien diese entgiftende Wirkung

---

[1] Bauer, *Berl. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 8.

[2] Frösch, *ebenda.*

[3] Mutermilch, *Annales Inst. Pasteur.* 1913. Nr. 1.

[4] Sachs, Verhandl. d. freien Vereinig. f. Mikrobiol. *Centralbl. f. Bakt.* Abt. I Ref. Bd. LIV. 1912. Beih. S. 249.

nach Sachs zukommen soll und, vielleicht in sehr geringem Grade, auch der Tierkohle nach früheren Versuchen von Friedberger und Jerusalem.[1])

Es wäre aber doch auffällig, daß bei unseren Versuchen trotz der mannigfachsten Variationen stets das durch die Gegenwart des Kaolins gebildete Gift wieder so vollkommen im Sinne von Sachs vom Kaolin adsorbiert sein sollte, daß in keinem Falle so viel in der Zwischenflüssigkeit bliebe, als für eine Fieberreaktion ausreicht. Ich glaube, da ist entschieden die Annahme einfacher, daß überhaupt durch Kaolin kein Gift entsteht.

Sachs selbst hatte übrigens bis zuletzt aus seinen Versuchen keine so weit gehenden Schlüsse gezogen, sondern stets ausdrücklich erklärt, daß er die mit Kaolin erhaltenen Resultate nicht für beweiskräftig erachte. Wir verweisen nur auf die Ausführungen seines Mitarbeiters Nathan[2], in denen es heißt, daß „die bisherigen Versuche, Meerschweinchenserum durch Behandeln mit absorbierenden Stoffen giftig zu machen, zu denen an erster Stelle das Kaolin verwendet wurde, insofern nicht zu befriedigenden Ergebnissen geführt haben, als die Gewinnung tödlicher Gifte nur in Ausnahmefällen gelang, und man muß wohl Friedberger darin recht geben, daß das bisher vorgelegene Material zur experimentellen Begründung der Theorie der Anaphylatoxinbildung ohne Ambozeptor — Komplementwirkung nicht ausreicht". (A. a. O. S. 483.)

Viel weiter geht Doerr[3], der diese Theorie von Sachs später aufgegriffen hat, ohne die dagegen inzwischen vorliegenden Tatsachen genügend zu berücksichtigen. Er behauptet ganz allgemein, „daß das Blut pathologisch verändert wird, wenn seine Eiweißstoffe an Kolloidreaktionen partizipieren". Er fühlt sich „unwillkürlich zu dem Schluß gedrängt, daß jedes artfremde oder arteigene Serum zur Noxe werden kann, wenn man es durch eine hinreichende Zeit mit adsorbierenden Substanzen in Kontakt bringt, mögen die letzteren nun aus Präzipitaten, sensibilisierten Zellen, Kaolin oder Kieselgur bestehen". „Durch ihre Einfachheit bestechend" erscheint ihm „die Konzeption, daß frische Sera durch Adsorption gewisser Bestandteile zu Anaphylatoxin werden".

Wenn Doerr, der früher mit solcher Entschiedenheit sich der Friedbergerschen Theorie angeschlossen hat, nunmehr sich so entschieden dagegen wandte, so war es zu erwarten, daß er tatsächlich neues und wichtiges Beweismaterial dafür in Händen hatte. Er schreibt denn auch in der Arbeit, in der er sich für die Annahme der Sachsschen Adsorptionstheorie erklärt hat, in der Wiener klin. Wochenschrift 1912 folgendes:

„Auch ich selbst habe in Experimenten mit K. Pick normales Meerschweinchenserum giftig gemacht und akute Tode bei derselben Tierart bekommen, wenn ich das Serum unter besonderen Bedingungen durch Kieselgurkerzen (Berkefeld) filtrierte, oder mit pulverisiertem geglühtem Kieselgur entsprechend lange im Kontakt ließ."

Er schreibt weiter, daß er nicht durch alle Adsorbenzien das Serum giftig werden sah, z. B. nicht durch Kohle. Er meint, daß es sich hier um

[1] Friedberger und Jerusalem, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1910. Bd. VII. H. 6.

[2] Nathan, *ebenda.* 1913. Bd. XVII. S. 478.

[3] Doerr, *Wien. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 9.



„Adsorptionsprozesse eigener Art handle“, „welche das Giftigwerden der Sera in der Eprouvette bedingen“ Er glaubt, daß nur Adsorbenzien wirksam sind, die „sowohl in fester als kolloidaler Form die Funktionen eines Ambozeptors zu vertreten“ imstande sind.

Es ist uns nicht recht verständlich, was Doerr hiermit meint. Wenn auch bei der Kieselsäure nach Landsteiner[1] eine entfernte Analogie mit dem Ambozeptor bestehen mag, so trifft das doch für das Kaolin keineswegs zu; denn hier haben die Untersuchungen von Friedberger und Kumagai gerade gezeigt, daß das Kaolin ohne Komplement Hämolyse und Bakterizidie bedingt.

Friedberger hat in Gemeinschaft mit Langer die Angaben von Doerr und R. Pick nachgeprüft. Die Autoren konnten in keinem Fall durch Behandlung von Meerschweinchenserum mit Kieselgur auch nur die Spur einer Giftbildung im Abguß feststellen (nicht einmal eine Temperaturbeeinflussung). Es wurde darüber kurz auf dem Mikrobiologentag 1912 berichtet, aber von einer weiteren Veröffentlichung abgesehen, weil wir erst die ausführliche Arbeit von Doerr und R. Pick abwarten wollten, zumal die Autoren schreiben, daß sie die Giftigkeit nur „unter besonderen Bedingungen“ erhielten. Diese Veröffentlichung ist in den nächsten 2 Jahren bis zum Krieg nicht erfolgt; dagegen schreibt jetzt Doerr in seinem jüngsten Sammelreferat in Kolle-Wassermanns Handbuch Bd. II auf S. 1050 über seine diesbezüglichen Versuche folgendes:

„Doerr und R. Pick (nicht publiziert!) füllten eine Berkefeldkerze mit Normalmeerschweinchenserum, stellten dieselbe für 1 Stunde in den Thermostaten und zogen mit der Pumpe durch. 3·5 ccm des Filtrates riefen einen schweren Chock mit Lungenblähung und verminderter Blutgerinnbarkeit hervor. In der Eprouvette, mit 3—6 Ösen Kieselgur versetzt, wurde Meerschweinchenserum nach 1 Stunde bei 37 Grad toxisch, daß 3·5 ccm einmal schwersten Chock, ein zweites Mal akuten Exitus in 3 Minuten hervorriefen. Wiederholungen ergaben minder gute (Doerr und R. Pick) oder ganz negative Resultate (Friedberger).“

Man wird kaum auf Widerspruch stoßen, wenn man behauptet, daß dieses Beweismaterial recht unzulänglich ist. Es ist das einzig positive, aus dem Doerr seine weitgehenden Folgerungen zieht, wonach jedes artgleiche und artfremde Serum pathogen werden kann, sofern man es entsprechende Zeit mit adsorbierenden Substanzen in Kontakt bringt. Auf Grund unserer Kieselgur- und Kaolinversuche möchten wir annehmen, daß der eine Todesfall, den Doerr und R. Pick mit Kieselgurbehandlung beobachtet haben, auch ausgeblieben wäre, wenn sie genügend lange zentrifugiert hätten, was sie wohl bei der zweiten Versuchsreihe getan haben dürften; sie fiel wohl deshalb in Bestätigung unserer Versuche negativ aus. Wir glauben, daß gerade auf Grund der nunmehr bekannten näheren Resultate von Doerr und R. Pick die Ausführungen noch zu Recht bestehen, die Friedberger bezüglich aller derartigen Versuche auf dem Mikrobiologentag 1912 gemacht hat:

„Allen diesen Versuchen gegenüber und der weitgehenden Deutung, die sie von manchen Seiten erfahren haben, muß doch einmal ausdrücklich betont

[1] Landsteiner und Jagic, *Wien. klin. Wochenschr.* 1904. Nr. 3. *Münch. med. Wochenschr.* 1904. Nr. 27.



werden, daß auch in der ganzen Literatur kein einziges Protokoll vorliegt, demzufolge von Injektionen des kaolinisierten Serums akuter Tod oder überhaupt Tod eingetreten ist, während wir bei der Anaphylatoxinbildung aus Eiweiß und speziell aus Bakterien bei geeigneten Mengenverhältnissen mit Leichtigkeit akuten Tod in 100 % der Fälle erhalten. Irgendwelche unbestimmten krampfartigen Symptome aber nach der Injektion von gleichartigem Serum, das feste Partikel (Kaolin), sei es auch nur in geringen Mengen, enthält, haben bei einem so spasmophilen Tier wie dem Meerschweinchen natürlich keine Bedeutung.

Es besteht also für diese physikalische Absorptionstheorie, durch die Doerr sogar die Giftwirkung des β-Imidazolyläthylamins erklären will, auch nicht der Schatten eines Beweises, während andererseits die Theorie des Eiweißabbaues durch eine große Reihe von Tatsachen, die ich schon an anderer Stelle zusammengestellt habe, aufs beste gestützt ist."

Nun hat allerdings in allerjüngster Zeit Bordet[1] scheinbar einen neuen Beweis für die Adsorptionstheorie erbracht. Er fand, daß Agar, also eine kolloidale Substanz durch Kontakt mit normalem Meerschweinchenserum regelmäßig giftig wird, genau wie das Anaphylatoxin. Friedberger[2] sowie Nathan[3] haben diese Versuche nachgeprüft und, wie das von vornherein zu erwarten war, das Tatsächliche in vollem Umfange bestätigt. Die Versuche gelingen auch, wenn man statt des festen Agars verflüssigtes und bei entsprechender Temperatur flüssig gehaltenes benutzt.

Friedberger hat aber bereits darauf hingewiesen, daß das Agar, abgesehen von anderen Erklärungsmöglichkeiten, nach den vorliegenden Analysen nicht unbeträchtliche Mengen von Eiweiß enthält; jedenfalls Mengen, die, wie wir auf Grund eigener Erfahrungen mit Bakterien und Serum wissen (Friedberger und Nathan[4]), völlig hinreichen zur Anaphylatoxinabspaltung. Wenn die Giftbildung in der Versuchsanordnung von Bordet wirklich auf einer Adsorption durch das Kolloid beruht, wie er anzunehmen scheint, und nicht auf einer Giftabspaltung durch das im Agar enthaltene Eiweiß, was bei diesen Versuchsbedingungen niemals auszuschließen ist, so müßte es auch mit anderen Kolloiden im Gelzustand gelingen, ähnliche Gifte aus normalem Meerschweinchenserum zu erzielen.

Friedberger hat derartige Versuche mit kolloidaler Kieselsäure, die durch Zusatz von Salzsäure zu Wasserglaslösung als Gel abgeschieden wurde, angestellt, dabei wurde durch entsprechende Bedingungen annähernd die Konsistenz der von Bordet benutzten Agarverdünnung erreicht. Niemals ist eine Giftbildung eingetreten.

Neuerdings hat nun auch Nathan[5] aus kleinen Mengen von Stärke Anaphylatoxin erhalten. Dabei ist zunächst darauf hinzuweisen, daß die von

---

[1] Bordet, *Compt. rend. de la Soc. de Biol.* 1913. Bd. LXXIV. Nr. 5.

[2] Friedberger, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1913. Bd. XVII. S. 253. *Ebenda.* 1913. Bd. XVIII. S. 323.

[3] Nathan, *ebenda.* 1913. Bd. XVII. S. 378.

[4] Friedberger und Nathan, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1911. Bd. IX. Heft 4.

[5] Nathan, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1913. Bd. XVIII. S. 636.

ihm verwandte Stärke nicht eiweißfrei ist. Allerdings sind die nach Nathan angeblich zur Giftbildung noch ausreichenden Stärkemengen sehr gering (0·0005 10⁰/₀ Stärke). Es käme also hier nicht viel Eiweiß für eine Giftabspaltung in Frage, andererseits scheinen uns diese Mengen auch der Adsorptionstheorie erhebliche Schwierigkeiten zu bereiten.

Die Versuchsbedingungen Nathans sind nun derartige, daß die Stärke überhaupt, namentlich in den Versuchen mit kleinen Mengen, nicht als alleinige Matrix für die Giftbildung angenommen zu werden braucht, sondern es können hier möglicherweise sekundäre Verunreinigungen durch Bakterien eine Rolle spielen. Es ist nämlich in den Versuchen von Nathan auffallend, daß sich bis zu einem gewissen Grade aus größeren Stärkemengen viel schneller ein Gift bildet als aus kleinen, während wir doch sonst bei der Anaphylatoxinbildung das Gegenteil haben, eine längere Dauer der Giftbildung bei überschüssigen Antigenmengen. Gerade bei den kleinen Stärkemengen dauert es aber relativ lange, bis das Anaphylatoxin gebildet ist, und hier kommt dann ein Versuchsfehler in Frage, der uns in den Experimenten Nathans nicht genügend ausgeschaltet zu sein scheint. Wir wissen, daß die bakterizide Wirkung des normalen Serums durch Stärkezusatz gehemmt werden kann, indem durch die Hinzufügung der kleinen Mengen Kohlehydrat das Serum in einen guten Nährboden verwandelt wird.

Es wäre sehr wohl denkbar, daß in den Versuchen Nathans das Gift nicht vollständig den kleinen Stärkemengen entstammt, sondern sekundäre bakterielle Verunreinigungen, teilweise als Matrix in Frage kommen.[1] Wir werden aber weiter unten auf Grund der sogleich zu besprechenden Versuche noch eine andere Erklärung für die Nathanschen Befunde geben und zeigen, daß das Prinzip der Nathanschen Stärkeversuche überhaupt mit den Vorgängen bei der Anaphylatoxinbildung nichts zu tun hat, sondern nur ganz entfernte äußere Analogien aufweist.

Die gegen die Versuche von Nathan noch möglichen doppelten Einwendungen (1. Eiweißgehalt der verwandten Stärke, 2. Giftabspaltung aus sekundären bakteriellen Verunreinigungen bei der lange dauernden Digerierung des Serums mit den kleinen Stärkemengen) fallen aber weg bei einer ungemein interessanten Arbeit, die in dieser Zeitschrift Paul Schmidt[2] veröffentlicht hat. Ihm gelang die Giftbildung erstens schon innerhalb einer Stunde, und zweitens war sein Präparat praktisch eiweißfrei, wie sich aus den unter seiner Leitung ausgeführten Analysen (Möser, ebenda S. 113) ergibt. Damit schien die Forderung erfüllt, die Friedberger auf dem internationalen Medizinischen Kongreß in London aufgestellt hat. Er sagte damals, ,,die Adsorptionstheorie ist solange zu verwerfen, als nur aus eiweißhaltigen Kolloiden ein giftiges Serum erzielt wird. Sie würde erst diskussionsfähig sein, wenn die Giftbildung mit

[1] Friedberger, *Verhandl. d. 17. internat. med. Kongr.* London 1913. IV. Sekt.

[2] P. Schmidt, Studien zur Frage der Entstehung des anaphylaktischen Anfalls. *Diese Zeitschrift.* 1916. Bd. LXXXIII. S. 89.



stickstofffreien Kolloiden gelänge." Es ist natürlich ganz selbstverständliche Voraussetzung dabei, daß das adsorbierende Kolloid vor der Injektion immer so weit aus der Zwischenflüssigkeit entfernt ist, daß bei der nachherigen Injektion keine mechanischen Störungen mehr bedingt werden können.

Die von Schmidt benutzte Stärke ist nun ein stickstofffreies Präparat, das, wenigstens nach seinen Angaben, geeignet ist, unter sonst identischen Bedingungen das Eiweiß, etwa die Bakterien, bei der Giftbildung zu ersetzen. Da zudem nach Schmidts eigenen Angaben „die Erzeugung von typischen Anfällen mit gleicher Sicherheit gelang, einerlei ob der Eiweißgehalt (sc. der Ausgangsstärke) hoch oder niedrig war", so können wir darin einen weiteren Beweis dafür erblicken, daß in den Versuchen von Schmidt auch die geringen Spuren von Eiweiß, die das von ihm benutzte Klopfersche Stärke-Präparat enthielt, tatsächlich in seinem Sinne bei der von ihm beobachteten Giftwirkung durchaus keine Rolle spielen.

Schmidt weist ausdrücklich darauf hin, daß die Symptome der Vergiftung durch das mit Stärke in Kontakt gewesene Serum denen bei der Anaphylaxie und bei der Anaphylatoxinvergiftung durch das Friedbergersche Gift vollkommen entsprechen. Er nimmt deshalb an, daß es sich um echtes Anaphylatoxin handele. Er bezeichnet dementsprechend auch den Abguß des mit Stärke in Kontakt gewesenen Serums direkt als „Anaphylatoxin". Da wir im nachstehenden zeigen werden, daß die von Schmidt bei seiner Versuchsanordnung richtig in einzelnen Fällen beobachtete tödliche Wirkung mit dem Anaphylatoxin nichts zu tun hat, so werden wir selbst im folgenden den Abguß des mit Stärke digerierten Seruus kurz als „Stärkeserum" bezeichnen.

Als wesentliches Moment für die Identität sah Schmidt die Ähnlichkeit der Symptome an. Das ist jedoch, wie wir längst wissen, an sich kein beweisendes Kriterium, denn ein dem akuten Tod bei Anaphylaxie und Anaphylatoxinvergiftung ähnliches Symptomenbild und ein entsprechender Sektionsbefund wird beim akuten Tod des Meerschweinchens infolge intravenöser Injektion durch die verschiedensten Substanzen erzeugt. Es sei hier nur an das β-Imidazolyläthylamin erinnert, bei dem die Identität der Symptome bei der Vergiftung Barger und Dale, Kraus u. a. veranlaßt hatten, das anaphylaktische Gift direkt mit dieser Substanz zu identifizieren. Friedberger und A. Moreschi[1] zeigten jedoch, daß sich das „Histamin" ganz anders verhält als das Anaphylatoxin (Hitzebeständigkeit in alkalischer Lösung). Die Autoren weisen ausdrücklich darauf

[1] Friedberger und Moreschi, *Berl. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 16.



hin, daß man die Identität der Symptome nicht als Kriterium für die Identität der Vergiftung betrachten darf, eine Ansicht, der sich auch Auer[1] anschloß.

Das, was zunächst schon bei den Versuchen von Schmidt zu denken gibt, ist die Tatsache, daß das „Stärkeserum", unter den gleichen Bedingungen wie das Anaphylatoxin hergestellt, nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle giftig wirkt, während man mit dem Anaphylatoxin aus Bakterien bei geeigneter Darstellung annähernd in 100% der Fälle akuten Tod erzeugen kann.

Wir haben aus den Schmidtschen Protokollen eine Tabelle (1) zusammengestellt, in der wir erstens die Zahl der Versuche in den einzelnen Reihen und zweitens die Fälle von akutem Tod absolut und prozentual auf die Zahl der Fälle berechnet haben.

Tabelle 1.

Schmidts Tabelle Nr.	Zahl der Versuche	Keine bzw. leichte Erkrankung		Ausgesprochene Erkrankung		Zahl der Todesfälle	
		absolut	Prozent	absolut	Prozent	absolut	Prozent
II	9	2	22	5	55	2	22
III	8[2]	2	25	1	12	5	55
IV	7	0	0	4	56	3	43
V	11	1	9	5	45	5	45
VII	5 (Nur Kontrollfälle)	0	0	3	60	2	40
VIII	12	4	33	1	8	7	58

Es ergibt sich aus dieser Tabelle die schon von vornherein auffallende Tatsache, daß akuter Tod doch nur relativ selten und unregelmäßig eintritt, ohne daß wir zunächst dafür eine Erklärung finden können, da ja die Versuchsanordnung im Prinzip anscheinend immer die gleiche und für die Giftbildung gleich günstig ist.

Uns selbst ist, wie wir später noch ausführlich dartun werden, die Giftbildung aus Stärke mit Normalmeerschweinchenserum überhaupt nicht gelungen, obwohl wir uns streng an die von Schmidt angegebene Versuchsanordnung hielten und auch das gleiche von Herrn Dr. Klopfer in dankenswerter Weise überlassene eiweißarme Stärkepräparat benutzten, mit dem Schmidt seine Versuche angestellt hat.

Nur in einem Punkt wichen wir allerdings von der Schmidtschen Versuchsanordnung ab. Schmidt gibt an, daß nach dem Kontakt der

[1] Auer. *Centralbl. f. Physiol.* 1913. Bd. XXVII. S. 435.

[2] Drei Versuche mit altem (unwirksamem) Kleister sind nicht mitgerechnet.

Stärke mit dem Serum bei 37 Grad 10 Minuten zentrifugiert wurde, bei welcher Tourenzahl ist nicht gesagt. Doch hat uns der Autor auf eine darauf hingehende Anfrage in liebenswürdiger Weise mitgeteilt, daß er eine elektrische Zentrifuge benutzt hat, die mit 3000 Touren in der Minute arbeitet. Wir selbst haben uns einer elektrischen Zentrifuge bedient, die nach dem Zähler etwa 3500 Touren in der Minute macht. Die üblichen Tourenzähler, bei denen eine über Flüssigkeit in einem Zylinder eingeschlossene Luftblase proportional der Umdrehungsgeschwindigkeit sich ausstreckt, sind jedoch kaum genau gleich geeicht, und wir wollen deshalb auf die Zahlen selbst kein Gewicht legen. Denn es kommt bei einer Zentrifuge weder auf die Angabe der Ausschleuderungszeit, noch auf die Angabe der Umdrehungszahl allein an. Beide geben keinen absoluten zahlenmäßigen Ausdruck des Zentrifugiereffektes. Man kann sehr lange und sehr schnell zentrifugieren und doch nachher bei einer unzweckmäßig konstruierten oder schlecht funktionierenden Zentrifuge beim Auslaufen eine teilweise Wiederaufwirbelung des vorher noch so gut ausgeschleuderten Bodensatzes erhalten. Andererseits kann man bei wenigen Umdrehungen bei einer langsam auslaufenden Zentrifuge schließlich einen besseren Zentrifugiereffekt erreichen. Die Angabe eines „energischen" Zentrifugierens des Serumstärkekleister-Gemisches sagt dagegen nichts. Es ist namentlich bekannt, daß in leicht gebauten Zentrifugen bei der Verringerung der Umdrehungszahl mit dem Auslaufen bei einer gewissen Zahl von Umdrehungen eine erhebliche Erschütterung eintritt, die natürlich eine teilweise Wiederaufwirbelung des gebildeten Bodensatzes bedingt. Wir konnten uns durch eine Inaugenscheinnahme der von Schmidt benutzten kleinen mit dem Motor gekuppelten Zentrifuge an Ort und Stelle davon überzeugen, daß tatsächlich wenigstens jetzt beim Auslaufen eine erhebliche Erschütterung der ganzen Zentrifuge und ein Schleudern der Achse eintritt, das sehr wohl den voraufgegangenen Zentrifugiereffekt zum Teil wieder illusorisch machen kann.

Unsere Zentrifuge[1] ist bedeutend größer, mit dem Motor durch Riementransmission verbunden, infolgedessen stabiler montiert und zeigt die eben erwähnte Erschütterung beim Auslaufen nicht. Auch sind die Becher hier im Gegensatz zur Gießener Zentrifuge federnd eingehängt. Trotzdem haben wir uns nun nicht mit einmaligem längeren Zentrifugieren begnügt, sondern mehrmals hintereinander unter steter Kontrolle der Zeiten ausgeschleudert, und zwar so lange, bis beim wiederholten Abgießen vom Bodensatz und neuem Ausschleudern eine Bodensatzbildung überhaupt nicht

[1] Es ist das vortrefflich bewährte, auch schon bei unseren Versuchen in Berlin benutzte Modell „Jupiter", Katalog Lautenschläger Nr. 100. S. 219. Fig. 1753.



mehr nachweisbar war. Damit war dann die Sicherheit geboten, daß auch beim Auslaufen eine Aufwirbelung praktisch belanglos wurde. Um eine völlige Entfernung der Stärke zu erreichen, war bei unserer Zentrifuge ein dreimaliges, je 20 Minuten dauerndes Ausschleudern nötig, wobei wir Röhrchen von 75 mm Höhe und 14 mm lichter Weite benutzten.

Wir lassen als Beispiel im nachstehenden zwei Versuche folgen.

Versuch I.

5 g eiweißarme Stärke von Dr. Klopfer-Dresden-Leubnitz werden in einer Reibschale zu einem feinen Pulver verrieben und mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einem homogenen Brei angerührt. Der Brei wird in einen Erlenmeyerkolben übergeführt und mit 40 ccm physiologischer Kochsalzlösung von 95 Grad verkleistert und gut durchgeschüttelt.

Nach dem Erkalten werden 3 ccm des Kleisters mit 12 ccm frischen Meerschweinchenserum versetzt und eine Stunde lang bei 37 Grad im Brutschrank gehalten, danach wird bei 3500 Drehungen zentrifugiert. Nach 5 Minuten langem Ausschleudern ist das obenstehende Serum schon klar und gibt mikroskopisch bei Zusatz von Jodjodkali keine deutliche Stärkereaktion meht. Mikroskopisch dagegen lassen sich ohne weiteres in der Flüssigkeit noch blaugefärbte Stärkekörnchen nachweisen; in jedem Gesichtsfeld mehrere. Daneben finden sich zahllose kleinste lichtbrechende Körner, die keine deutliche Jodreaktion zeigen.

Versuch II.

1 ccm 10 % Klopferkleister + 4 ccm normales Meerschweinchenserum werden 1 Stunde bei 37 Grad digeriert. Dann wird 20 Minuten lang zentrifugiert. Die vollkommen klar erscheinende Flüssigkeit wird abgegossen und nochmals 20 Minuten lang ausgeschleudert.

Man sieht nach dem Ausschleudern immer noch einen geringen Bodensatz. Erst nach einem nochmaligen 20 Minuten langen Zentrifugieren bildet sich kein Bodensatz mehr. Zusatz von Lugolscher Lösung nach Abgießen des Serums in die Kuppe des Röhrchens gibt keine Blaufärbung mehr. Die Lugolsche Lösung aus der Kuppe des Zentrifugenröhrchens wird dann auf einem Objektträger ausgebreitet und mikroskopisch untersucht. Es lassen sich noch zwei blaugefärbte Stärkekörner und einige Trümmer nachweisen, die keine deutliche Blaufärbung zeigen und vielleicht Verunreinigungen der Stärke darstellen.

Die Bildung eines Bodensatzes ist das einzige sichere Kriterium, ob die Flüssigkeit noch korpuskuläre Elemente enthält. Solange die Flüssigkeit noch beim Ausschleudern einen Bodensatz bildet, ist das natürlich der Fall. Erst das Ausbleiben eines die Jodreaktion liefernden Bodensatzes bietet uns die Gewähr dafür, daß die für die intravenöse Injektion ja selbstverständlich notwendige Entfernung der Stärke in einem Umfang erfolgt ist, der beim Versuch jede Täuschung durch rein mechanische Wirkung ausschließt. Um vollkommen sicher vorzugehen, empfiehlt es sich also, das Serum solange zu zentrifugieren, bis keine

Bodensatzbildung mehr stattfindet. Dazu ist, wie Versuch II zeigt, unter den von uns gewählten Bedingungen und bei unserer Zentrifuge ein dreimaliges, je 20 Minuten dauerndes Ausschleudern nötig. Wir wollen aber damit keineswegs sagen, daß eine so vollkommene Ausschleuderung in jedem Falle praktisch erforderlich wäre; sie erscheint nur erwünscht, um die vorher erwähnten Einwände mit der Sicherheit auszuschließen, wie sie für eine exakte Versuchsbedingung notwendig ist.

Schmidt hatte bei seiner Zentrifuge, die der unseren an Tourenzahl sicher nicht überlegen war, in der Regel nur 8 bis 10 Minuten, in seltenen Fällen 15 Minuten lang zentrifugiert. Vor allem aber hat er nach seinen eigenen Angaben nur einmal hintereinander zentrifugiert; wir legen aber gerade auf das fraktionierte Zentrifugieren Wert, weil beim Abgießen auch nach längerem einmaligen Zentrifugieren vom Bodensatz es auch bei größter Sorgfalt unvermeidlich ist, daß Stärkepartikelchen aufgewirbelt und dem vorher auch noch so sorgfältig zentrifugierten Serum wieder beigemengt werden.

Wir haben schon früher bei den vorerwähnten anorganischen Suspensionskolloiden (Kieselgur, Kaolin), darauf hingewiesen, wie notwendig die Entfernung der nur schwer ausschleuderbaren Partikelchen aus dem Serum ist, wenn man vor groben Täuschungen bewahrt bleiben will. Auch bei diesen spezifisch viel schwereren Partikelchen gebrauchten wir schon mehr als 10 Minuten.

Wenn nun Schmidt sogar meint, daß ein völliges Ausschleudern „bei quellungsfähigen organischen Substanzen wie Agaragar und Stärkekleister natürlich nicht möglich ist, da sich diese infolge der Wasseraufnahme zu einem größeren Teile als die anorganischen Stoffe schwebend erhalten" (a. a. O. S. 90), so hätte er doch eigentlich hier von vornherein länger zentrifugieren müssen, um wenigstens möglichst viel herauszubekommen. Eine derartige Behandlung des Serumstärkegemisches ist unseres Erachtens unbedingt erforderlich. Dann kann man sogar im Gegensatz zu Schmidt das Serum so gut wie stärkefrei bekommen. Aus dem Persistieren des Tyndall-Phänomens in einem Serumkleistergemisch nach 10 bis 15 Minuten langem Zentrifugieren darf man nicht, wie Schmidt es tut, schließen, daß ein genügendes Ausschleudern unmöglich ist, denn eine Flüssigkeit wie Serum(!) optisch so weit leer zu erhalten, daß sie kein Tyndall-Phänomen mehr gibt, ist, wie uns von maßgebenden Physikern bestätigt wird, von vornherein unmöglich. Aber tatsächlich ist es möglich, wie wir gefunden haben, und wie der oben erwähnte Versuch zeigt, zum mindesten Stärkekleister aus Serum so weit auszuschleudern, daß das obenstehende Serum oder der Bodensatz keine positive Jodreaktion mehr



gibt, sich auch bei mikroskopischer Betrachtung als so gut wie leer von Stärkekörnern erweist.

Bei den spitzen Kaolinteilchen, die, wie wir annehmen, die Endothelien verletzen, scheint eine völlige Entfernung notwendig, wenigstens um auch die Beeinflussung der Körpertemperatur zu verhüten.

Beim Stärkekleister könnte sie von vornherein überflüssig erscheinen[1], da wir, zunächst wenigstens, nicht vermuten konnten, daß der Stärkekleister in kleinen Mengen von der Blutbahn aus giftig wirkt; in der Literatur ist unseres Wissens nichts darüber bekannt. Schmidt gibt an, daß Stärkekleisterserum-Gemische ohne Digerierung überhaupt nicht giftig seien.

Doch brachte uns schon die später zu erörternde Tatsache, daß wir mit „Stärkeserum" nur bei kurzdauerndem Zentrifugieren akuten Tod beobachteten, zunächst auf den Gedanken, einmal den Einfluß der intravenösen Zufuhr von Stärkekleister auf das Meerschweinchen zu untersuchen.

Wir lassen im nachstehenden eine Bestimmung der tödlichen Dosis des Klopferschen Stärkekleisters in physiologischer Kochsalzlösung folgen. Wir haben zunächst die Versuche mit 1 ccm Volum angestellt, dann aber, um auch hierin sie den Serumversuchen entsprechend zu gestalten, in 4 ccm.

Tabelle 2.

Bestimmung der Dosis letalis des 10prozent. Klopferkleisters in physiolog. NaCl-Lösung bei intravenöser Injektion.

Nr. des Meerschweinchens	Gewicht g	10proz. Kleister ccm	In phys. NaCl-Lösung aufgeschwemmt ccm	Resultat
569	500	0·05	1·0	Schwer krank, taumelt, lebt.
568	400	0·5	1·0	Tot in 15 Sekunden.
573	250	0·05	4·0	Keine Symptome, lebt.
576	230	0·1	4·0	Desgl.
578	260	0·2	4·0	„
581	220	0·3	4·0	Tot in 1 Min. unter Krämpfen.
580	220	0·5	4·0	Sofort tot.

Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß die sicher tödliche Dosis des 10prozentigen Stärkekleisters 0·3—0·5 ccm beträgt. Um die Versuche denen mit dem digerierten Stärkeserum anzupassen, haben wir dann auch die tödliche Dosis der Stärke in Serum statt in Kochsalzlösung bestimmt. Zu dem Zweck wurden fallende Mengen des Kleisters mit normalem Meerschweinchenserum vermischt und sofort intravenös eingespritzt.

[1] Bis zu einem gewissen Grade ist sie es auch, wie noch gezeigt wird.



Tabelle 3.

Bestimmung der Dosis letalis des 10 prozent. Klopferkleisters in aktivem Meerschweinchenserum bei intravenöser Injektion.

Nr. des Meerschweinchens	Gewicht g	10 prozent. Kleister ccm	In Normalmeerschweinchenserum aufgeschwemmt ccm	Resultat
571	550	0·1	1·0	Tot nach 3 Stunden
572	550	0·1	1·0	Lebt.
576	230	0·05	4·0	„
577	220	0·1	4·0	„
579	250	0·2	4·0	Tot nach 2 Minuten.
582	260	0·3	4·0	Sofort tot.

Die tödliche Dosis betrug hier 0·2. Die Symptome sind in beiden Fällen die gleichen, die Tiere legen sich auf die Seite, atmen schwer und zeigen Erstickungskrämpfe, die im Gegensatz zu den Angaben von Schmidt allerdings nur entfernt an die bei der Anaphylaxie erinnern. Bei der Leichenöffnung ist die Lunge in der Regel gebläht, blaß oder mehr weniger hyperämisch, das Herz schlägt noch.

Offenbar handelt es sich bei dem Tod durch die Einspritzung der Stärke nicht um eine echte Giftwirkung im pharmakologischen Sinne. Vielfach haben wir es hier mit einem rein mechanischen Effekt zu tun, indem Stärkepartikelchen in die Lunge hineingelangen und dort die von Schmidt für ein besonderes „Stärkegift" angenommene Wirkung entfalten, d. h. „eine plötzliche Verengung des Strombettes der Lungenkapillaren mit rückwärtiger konsekutiver Stauung" bedingen. (A. a. O. S. 103.)

Es ist aber natürlich auch möglich, daß Stärketeilchen in von Fall zu Fall wechselnden und unkontrollierbaren Mengen den kleinen Kreislauf passieren und nach Übergang in den großen Kreislauf in Endkapillaren wichtiger Lebenszentren gelangen, wo sie dann Embolien bedingen können. So wird es auch verständlich, daß selbst kleinere Mengen als die, die den regelmäßigen Tod zur Folge haben, in Einzelfällen akut töten, denn bei mechanisch wirkenden Mitteln können wir ja unmöglich wie bei löslichen Giften eine stets gleichbleibende tödliche Dosis erwarten. Auch daß sehr kleine Stärkemengen noch in einzelnen Fällen bei Schmidt „Krämpfe" bedingt haben, wird so verständlich.

Im Gegensatz zu den klaren Ergebnissen unserer Versuche gibt allerdings Schmidt an, „daß die Einspritzung von Stärkekleisterserum-Gemischen ohne Vorbehandlung bei 37° völlig wirkungslos ist" (a. a. O. S. 92).



Besondere Protokolle über diese Versuche werden von Schmidt nicht mitgeteilt. Unsere Ergebnisse stehen also hier seinen Angaben diametral entgegen, aber wir betonen noch einmal ausdrücklich, daß auf Grund unserer zahlreichen Versuche, von denen wir nur einen Teil hier mitteilen konnten, frische Gemische von Serum und Kleister auch ohne Vorbehandlung bei 37 Grad für Meerschweinchen bei intravenöser Zufuhr, und zwar bei gewissen Mengen regelmäßig, tödlich wirken.

Man könnte darüber diskutieren, ob die Stärketeilchen groß genug sind, um an sich eine Verstopfung wichtiger Kapillaren zu bedingen, oder ob, wie Schmidt es sich denkt, das verstopfende Agens erst sekundär durch weitere Absorption vergrößert wird, in dem „diese von Globulin inkrustierten feinsten Kleisterteilchen für das strömende Blut Fremdsubstanzen sind, die relativ leicht von den Kapillaren adsorbiert werden und nun Keimzentren zur Anlagerung von klebrigen geformten Elementen und wiederum auch von Globulinteilchen bilden" (a. a. O. S. 103). Aber diese hypothetische Inkrustierung mit Serum müßte ja auch bei kurzem Kontakt eintreten, ja man kann annehmen, daß sie auch im strömenden Blute erfolgen würde.

Doch erscheint eine derartige Hilfshypothese, wie sie Schmidt macht, gar nicht erforderlich, denn nach D.A.B. 5 kommen in der Weizenstärke neben Teilchen von 2—9 μ auch solche von 13—45 μ vor. Wenn auch die letzteren beim Zentrifugieren am ehesten entfernt sein dürften, so findet doch nach Schmidts eigener Vorstellung andererseits eine Quellung bei der Verkleisterung und dem nachherigen langen Kontakt mit dem Serum statt, so daß also immerhin bei Verwendung ungenügend zentrifugierter Abgüsse Partikel von nicht unbeträchtlicher Größe in die Kapillaren gelangen können und hier zu rein mechanischer Wirkung kommen. Schmidt gibt allerdings an, daß bei der löslichen Stärke nach C. A. Lobry de Bruyn die Teilchen „in den Bereich der kolloidalen Goldlösungen hineinragen, also etwa 5—10 $\mu\mu$ betragen" (a. a. O. S. 103). Jedoch hat er selbst nicht lösliche Stärke, sondern ein unlösliches Präparat, nämlich die, allerdings vorzüglich verkleisternde, Stärke von Klopfer angewandt.

Nachdem wir uns so über das Verhalten der Matrix der von Schmidt erzielten und von ihm für identisch mit dem Anaphylatoxin gehaltenen Giftwirkung des Serumkleistergemisches unterrichtet hatten, gingen wir zu einer direkten Nachprüfung seiner Versuche über.

Wir haben, wie wir es von vornherein auf Grund unserer Erfahrungen bei den Kaolinversuchen und auf Grund der jetzigen Versuche über die Wirkung kleiner Mengen von Stärkekleister im Tier für nötig hielten,

möglichst bis zur völligen Entfernung der Muttersubstanz des vermeintlichen Giftes zentrifugiert. Unter diesen Verhältnissen haben wir, wie schon erwähnt, niemals Giftbildung gesehen. Es lag deshalb für uns von vornherein nahe, anzunehmen, daß es sich auch in den Todesfällen von Schmidt nur um eine grobmechanische Wirkung der Stärke handelte. Wir selbst konnten demgemäß nur Gift erhalten, wenn wir absichtlich den Versuchsfehler begingen, ungenügend zu zentrifugieren, oder durch unvorsichtiges Abgießen von neuem Stärkepartikelchen in das Serum hineinzubringen.

Wir lassen als Beispiel eines unserer zahlreichen Protokolle folgen, das zeigt, wie tatsächlich die vermeintliche Giftbildung lediglich die Folge einer ungenügenden Entfernung der Stärketeilchen ist.

Von dem frisch entnommenen Serum einiger Meerschweinchen von etwa je 600 g Gewicht werden 12 ccm mit 3 ccm 10% Kleisters von Klopfer versetzt, 1 Stunde bei 37 Grad in Kontakt gelassen; dann wird 5 Minuten bei 3500 Touren zentrifugiert (unsere Zentrifuge gebraucht bis zum Auslaufen noch über 3 Minuten). Die Untersuchung des Abgusses ergibt bei Zusatz von Lugolscher Lösung keine Bläuung, dagegen sind mikroskopisch noch zahlreiche blaugefärbte Stärkekörnchen nachweisbar.

Meerschweinchen Nr. 587, Gewicht 220 g, erhält 4 ccm des Zentrifugats intravenös in die freigelegte Jugularvene. Das Tier legt sich sofort auf die Seite und zeigt starke allgemeine Krämpfe, Tod in 2 Stunden. Eröffnung unmittelbar nach dem Tode: Lungen gebläht, hyperämisch, stellenweise Blutungen.

Der Rest des von dem Bodensatz abgegossenen Zentrifugates wird nochmals 10 Minuten lang ausgeschleudert.

Meerschweinchen Nr. 589, Gewicht 210 g, erhält 4 ccm des 5 (+3)[1] + 10 (+3) Minuten lang ausgeschleudeten Zentrifugats. Keine Symptome. Tier bleibt völlig gesund. Der Rest des Abgusses wird dann nochmals 20 Minuten lang, im ganzen also 35 (+9) Minuten zentrifugiert.

Meerschweinchen Nr. 591, Gewicht 195 g, erhält 4 ccm des Zentrifugats intravenös. Auch dieses Tier bleibt völlig gesund.

Man könnte hier noch einwenden, daß zwar beim ersten Tier eine mechanische Wirkung vorliegt, daß aber im übrigen die negativen Resultate bei den anderen Tieren dadurch bedingt gewesen wären, daß das benutzte Serum zur Giftbildung ungeeignet war.

Es wurden deshalb von dem gleichen Meerschweinchenserum gleichzeitig 4 ccm mit 4 Ösen Prodigiosusbazillen versetzt, und das Ganze gleichfalls 1 Stunde bei 37 Grad in Kontakt gelassen. Dann wurde gleichfalls 20 Minuten zentrifugiert.

Meerschweinchen Nr 588, Gewicht 240 g, erhält 4 ccm des Prodigiosus-Anaphylatoxins. Tier sofort schwer krank, schwere Krämpfe, tot in der Nacht.

[1] (+ 3) = Auslaufszeit der Centrifuge.



Diese Versuche zeigen, daß in unseren Fällen der Tod durch das Stärkeserum bei dem einen Meerschweinchen (Nr. 587) nicht auf der Bildung eines Anaphylatoxins beruht haben kann, sondern lediglich auf einem von uns absichtlich begangenen Versuchsfehler, nämlich mangelhafter Zentrifugierung. Hierbei sind dann offenbar Stärkepartikelchen zurückgeblieben und bei der Injektion in den Kreislauf gelangt.

Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß in denjenigen Fällen, in denen auch Schmidt akuten Tod beobachtet hat, die noch im Abguß befindliche, sei es ungenügend ausgeschleuderte, sei es nachher wieder aufgewirbelte Stärke daran schuld war.

Einen absolut sicheren Beweis dafür liefern die auf Schmidts Veranlassung ausgeführten sorgfältigen anatomischen Untersuchungen von Boström. Die Autoren durchsuchten die Lungen mikroskopisch, „die angefertigten Schnitte wiesen ausgesprochene Verstopfung der Kapillaren mit Stärketeilchen auf, die auch oft aus den Septen in die Alveolen ausgetreten sind (Blaufärbung mit Lugolscher Lösung (a.a. O. S. 100). Diese Befunde von Schmidt selbst zeigen mit aller Deutlichkeit, daß er nicht nur die Stärke ungenügend entfernt hat, sondern daß in seinen Abgüssen noch ganz erhebliche Mengen von Stärke zurückgeblieben sein müssen, die nachher bei der Injektion rein mechanisch gewirkt haben und ihm eine Anaphylatoxinbildung vorgetäuscht haben. Hätte Schmidt zweckmäßig zentrifugiert, so daß er wie in unseren Versuchen einen praktisch stärkefreien Abguß erzielt hätte, so wäre es natürlich nicht möglich gewesen, eine derartige Verstopfung der Kapillaren mit Stärketeilchen zu erhalten, die eben doch ein Beweis dafür ist, daß nicht nur der Serumabguß noch Stärke enthielt, sondern daß zugleich kolossale Mengen des Adsorbens in das Tier hineingelangt sind. Wir führen es darauf zurück, daß Schmidt 1. zu kurz zentrifugiert hat, 2. daß wohl bei der Beschaffenheit seiner Zentrifuge (s. oben) beim Auslaufen ein nachträgliches Wiederaufwirbeln der Stärke stattgefunden hat.

Bei der ausgesprochenen Verstopfung der Kapillaren mit Stärketeilchen erscheint uns die Annahme überflüssig, daß „diese von Globulin inkrustierten feinsten Kleisterteilchen für das strömende Blut Fremdsubstanzen sind, die relativ leicht von den Kapillaren adsorbiert werden und nun Keimzentren zur Anlagerung von klebrigen geformten Elementen und wiederum auch von Globulinteilchen bilden“ (a. a. O. S. 103).

Diese Möglichkeit kann nicht geleugnet werden, aber notwendig ist diese Annahme nicht, denn die Größe der Stärketeilchen, speziell der



Klopferstärke ist derart, daß sie in den Mengen, die Schmidt auf Grund seiner histologischen Befunde eingespritzt haben muß, genügten, um an sich die Verstopfung zu bedingen. Schmidt hat offenbar auf Grund der Angaben von Lobry de Bruyn über die Größe der Stärketeilchen bei der gänzlich anders beschaffenen löslichen Stärke eine unrichtige Vorstellung über die Größenverhältnisse der Teilchen in der Klopferstärke.

Es ist zu bedauern, daß Schmidt bei seinen Serumstärkegemischen nur aktives Serum verwendet hat, zum mindesten wäre es notwendig gewesen, doch auch Kontrollen mit inaktivem Serum zu machen. Auf Grund unserer Versuche mußten wir von vornherein annehmen, daß hier ebenfalls „Giftbildung" eintritt, während bekanntlich die Anaphylatoxinbildung mit inaktivem Serum nicht gelingt, wie in Bestätigung der ersten Befunde Friedbergers heute allgemein anerkannt wird.

Wir lassen nachstehend einen besonders anschaulichen Versuch folgen, in dem das Stärkeserumgemisch unter Verwendung aktiven Serums ungiftig war, aber bei demselben Serum, das jedoch vorher inaktiviert war, akut tötete. Es wurde in diesen Versuchen 5 Minuten lang scharf zentrifugiert, und dann das Serum ohne weitere Kautelen abgegossen.

a) 1 ccm 10 % Klopferkleister wird mit 5 ccm aktiven Meerschweinchenserums 1 Stunde bei 37 Grad digeriert.

b) 5 ccm des gleichen Meerschweinchenserums, jedoch 1 Stunde bei 58 Grad inaktiviert, werden mit der gleichen Menge Klopferkleister versetzt und gleichlange digeriert.

Meerschweinchen Nr. 561, Gewicht 280 g, erhält 4·5 ccm des makroskopisch schon klaren Abgusses *a* intravenös. Tier bleibt völlig gesund.

Meerschweinchen Nr. 552, Gewicht 250 g, erhält 4,5 ccm Abguß *b* intravenös. Das Tier legt sich sofort auf die Seite und ist innerhalb 5 Minuten unter Krämpfen tot.

Es ist anzunehmen, daß hier bei dem nicht genügend lange Zentrifugieren zwar nicht eine sicher tödliche Dosis von Stärke zurückgeblieben ist, aber jedenfalls doch so viel, um in einzelnen Fällen noch zu töten, und gerade in diesem Versuch bei dem Inaktivabguß. Vielleicht ist auch bei dem Abgießen zufällig etwas mehr Stärke in den Inaktivabguß zurückgelangt. Sei dem wie ihm wolle, jedenfalls zeigen die Versuche, daß die „Giftwirkung" des Stärkeserumzentrifugats von der Inaktivierung unabhängig ist und ja auch unabhängig sein muß, weil es sich gar nicht um eine Giftwirkung, sondern um eine grob mechanische Ursache handelt.

In einer Reihe von Versuchen, in denen Schmidt giftige Abgüsse erhalten hatte, gelang es ihm durch Kerzenfiltration mit Berkefeldkerzen das Serum ungiftig zu machen. „Es geht aus diesen Versuchen



eindeutig hervor, daß das Anaphylatoxin durch den kurzdauernden Filtrationsprozeß eliminiert worden ist" (Schmidt, a. a. O. S. 95). Es nimmt uns nicht weiter wunder, daß das Serum ungiftig geworden ist, da ja durch die Filtration die großen Stärketeilchen, welche die Ursache der vermeintlichen Serumgiftigkeit bilden, zurückgehalten worden sind. Wir pflichten Schmidt vollkommen darin bei, wenn er aus diesem Versuch in seinem speziellen Fall auf einen „korpuskulären Charakter" seines Giftes schließt. Doch ist in der Tatsache, daß auch das echte Anaphylatoxin durch das Berkefeldfilter in einem Versuch bei ihm geschwächt wurde, kein Beweis zu erblicken, welcher „recht eindringlich auf die physikalische Natur des Anaphylatoxins hinweist" (Schmidt, a. a. O. S. 96).

Die leichte Adsorption durch ein Filter aus Kieselgur ist auch gar nicht etwa im Sinn von Schmidt ein prinzipielles Kriterium für die korpuskuläre Natur eines Giftes. Vielmehr werden auch bekanntlich gelöste Substanzen durch Kieselgur usw. adsorbiert.

Die Tatsache, daß z. B. eine Arsenlösung, durch Kieselgur, Kohle oder auch durch Erde durchfiltriert, ihre Giftigkeit teilweise einbüßt, ist ja ein bekannter hygienischer Vorlesungsversuch, um die Adsorptionskraft der Erde für gelöste Gifte zu demonstrieren.[1] Die Gefahr der Kohlenoxydvergiftung durch Leuchtgas beim Rohrbruch in der Erde, wobei bekanntlich riechende Bestandteile des Leuchtgases im Boden zurückgehalten werden, ist ein besonders anschaulicher Beweis dafür, daß auch Gase der Adsorption unterworfen sind.

Daß es sich aber im vorliegenden Fall gar nicht um die Adsorption eines wie immer gearteten Giftes, sondern um die mechanische Zurückhaltung grober Partikel durch das Berkefeldfilter gehandelt hat, ergibt sich schon daraus, daß, wie wir fanden, die einfache Papierfiltration genügte, um das Stärkeserum ungiftig zu machen, während das echte Anaphylatoxin aus Bakterien natürlich quantitativ durch das Papierfilter durchgeht. Wir lassen nachstehend einige entsprechende Versuche folgen.

1 ccm 10 % Stärkekleister Klopfer werden mit 4 ccm normalen Meerschweinchenserums 2 Stunden bei 37 Grad digeriert, dann wird ohne weiteres Zentrifugieren durch ein quantitatives angefeuchtetes Papierfilter (Macherey, Nagel & Co., Düren, Nr. 617) filtriert.

[1] Der eine von uns hat ja direkt die Adsorption einer gelösten Substanz (n/10 Jodlösung) durch Tierkohle zur vergleichenden quantitativen Messung ihres Adsorptionsvermögens benutzt. Vgl. G. Joachimoglu, Über das Adsorptionsvermögen der Tierkohle und seine Bestimmung. *Biochem. Zeitschr.* Bd. LXXVII. 1. u. 2. Heft (1916).



Meerschweinchen Nr. 544, Gewicht 220 g, erhält 4,5 ccm des Filtrats. Keine Symptome. Tier bleibt völlig gesnud.

Von demselben Meerschweinchenserum werden wieder 4 ccm mit 1 ccm 10 $^0/_0$ Klopferstärkekleister versetzt und 5 (+3) Minuten zentrifugiert.

Meerschweinchen Nr. 545, Gewicht 220 g erhält 3,5 ccm des Filtrats intravenös. Tier sofort schwer krank, legt sich auf die Seite, Bleibt 3 Minuten schweratmend liegen, erholt sich aber wieder.

Der Versuch und eine Reihe weiterer Filtrationsversuche ergeben eindeutig, daß die bloße Filtration durch Papier genügt, um dem „Stärkeserum" seine Giftigkeit zu nehmen. Ganz anders verhält sich das Anaphylatoxin aus Bakterien.

8 Ösen Prodigiosus werden in 4 ccm Normal-Meerschweinchenserum aufgeschwemmt, 2 Stunden bei 37 Grad digeriert und durch ein angefeuchtetes Filter der erwähnten Marke filtriert.

Meerschweinchen Nr. 543, Gewicht 200 g, erhält das Filtrat. Tier sofort krank, nach 2 Minuten Krämpfe, nach 3 Minuten Reflexe fast erloschen, nach 5 Minuten wieder etwas erholt. Nach 10 Minuten erneute Krämpfe, nach 15 Minuten tot. Sektion typisch.

Man könnte hier einwenden, daß auch in diesem Versuch die Giftigkeit auf den korpuskulären Elementen beruht, und daß sie nur deshalb durch die Papierfiltration nicht verloren geht, weil die Bakterien von erheblich feinerer Größe natürlich in größerer Menge glatt durch das Papierfilter hindurchgehen, und dann gleichwohl als korpuskuläre Teilchen im Sinne von Schmidt wie Fremdsubstanzen wirken, „die relativ leicht von den Kapillaren adsorbiert werden und nun Keimzentren zur Anlagerung von klebrigen geformten Elementen und wiederum auch von Globulinteilchen bilden" (Schmidt, a. a. O., S. 103).

Gegen eine derartige Annahme spricht schon die Tatsache, daß nach den früheren Versuchen von Friedberger durch noch so langes Zentrifugieren die Giftigkeit eines Anaphylatoxin-haltigen Serums nicht geändert wird.

Wir haben dann weiterhin diesen Einwand widerlegt durch einen Versuch, in dem zunächst die Bakterien durch ausgiebige Zentrifugierung entfernt wurden, und dann erst das Serum durch Papier filtriert wurde. Es können also in diesem Fall nur sehr wenig Bakterien in den zu injizierenden Abguß hineingelangt sein und als korpuskuläre Elemente im Sinne von Schmidt wirken.

Zweimal 8 Ösen Prodigiosus-Bakterien werden mit je 4 ccm desselben Meerschweinchenserums 2 Stunden bei 37 Grad digeriert, Röhrchen *a* wird 5 Minuten zentrifugiert, Röhrchen *b* wird 20 Minuten zentrifugiert. Dann wird der Abguß von *b* durch ein Papierfilter filtriert.



Meerschweinchen Nr. 547, Gewicht 210 g, erhält 4 ccm des noch leicht trüben Abgusses *a*. Sofort allgemeine Krämpfe, typischer Tod in 4 Minuten.

Meerschweinchen Nr. 548, Gewicht 200 g, erhält 4 ccm des klaren filtrierten Abgusses *b* intravenös. Sofort Krämpfe, typischer Tod in 3 Minuten.

Trotz energischer Entfernung der Bakterien ist also der Abguß giftig geblieben. Man könnte immer noch sagen, es sind vereinzelte Bakterien zurückgeblieben, die im Sinne von Schmidt wirken. Daß aber überhaupt mit Serum digerierten Bakterien als solchen eine derartige Wirkung nicht zukommt, hat Friedberger früher schon bewiesen. Denn selbst die 100 fache Dosis der zur Anaphylatoxinbildung ausreichenden Bakterienmenge wirkt nach erfolgter Digestion mit dem Serum ausgeschleudert und nachher in Kochsalzlösung oder Inaktivserum aufgeschwemmt, von der Blutbahn aus nicht akut giftig für das Meerschweinchen.

Dagegen ist es nach den vorausgegangenen Untersuchungen mit absoluter Sicherheit anzunehmen, daß die Matrix des vermeintlichen „Stärkegiftes," also die vom Serum abzentrifugierte Stärke von der Blutbahn aus in erheblichen Bruchteilen akut tötet (mechanische Wirkung des Kleisters).

Wir haben noch einmal einen entsprechenden Parallelversuch angestellt und lassen ihn nachstehend folgen.

8 Ösen Prodigiosusbakterien in 4 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden 1 Stunde bei 60 Grad abgetötet und zentrifugiert. Der Bodensatz der Bakterien wird mit 4 ccm Normal-Meerschweinchenserum versetzt und 1 Stunde bei 37 Grad stehen gelassen, dann 10 Minuten zentrifugiert und durch ein gleiches Papierfilter wie vorher der Stärkeabguß filtriert. (Der Abguß war nach dem Zentrifugieren klar. Die Filtration geschah nur wieder zur Kontrolle der vorigen Versuche, um zu zeigen, daß durch das Filtrierpapier Anaphylatoxin nachweisbar nicht zurückgehalten wird.)

Meerschweinchen Nr. 553, Gewicht 220 g, erhält 3,5 ccm des Filtrats intravenös. Tier zeigt sofort nach der Injektion typische Krämpfe und Sprünge. Nach $^1/_2$ Stunde schwere Dyspnoe, nach 4 Stunden tot. Lungen gebläht.

Meerschweinchen Nr. 535, Gewicht 200 g, erhält den gesamten Bodensatz der ausgeschleuderten Bakterien, also die gesamten, „korpuskulären Elemente" im Sinne von Schmidt. Das Tier bleibt völlig gesund.

Im Parallelversuch wurden 3 ccm 10 % Stärkekleisters mit 12 ccm derselben Normal-Meerschweinchenserummischung wiederum eine Stunde bei 37 Grad digeriert und dann zentrifugiert. Der ganze Bodensatz wird dann in 12 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Meerschweinchen Nr. 536, Gewicht 220 g, erhält 2 ccm des Bodensatzes, = 0,5 ccm des 10 % Stärkekleisters. Tier legt sich sofort auf die Seite und ist in 1 Minute tot.



Diese Tatsachen stehen in direktem Gegensatz zu den Vorstellungen von Schmidt. „Es scheint mir," sagt er, „auf Grund meiner früheren physikalisch-chemischen Studien über die Agglutinationsvorgänge sicher, daß auf alle elektrisch negativ geladenen Kolloide, auch die elektrisch negativ geladenen Bakterien, eine bestimmte, besonders leicht fällbare Quote der Globulinfraktion niedergeschlagen wird, in erheblicher Quantität wohl nur im aktivem Serum bzw. im Plasma. Alle elektrisch negativ geladenen Kolloide bilden eine Art Keimzentren im Serum, an welche fortgesetzt Neuanlagerungen stattfinden, bis das Gleichgewicht im Sinne von H. Freundlich erreicht ist" (Schmidt, a. a. O., S. 103). Die Versuche über die Giftigkeit des von den Bakterien abzentrifugierten Abgusses und die Ungiftigkeit der Gesamtheit der nach Schmidt „elektrisch negativ geladenen Bakterien" zeigt zur Genüge, daß seine Vorstellungen in dieser Frage jeder Grundlage entbehren.

Es erhellt vielmehr aus unseren Versuchen ganz besonders eklatant der Unterschied zwischen dem Anaphylatoxin und dem vermeintlichen Stärkegift von Schmidt. Beim Anaphylatoxin ist der Abguß giftig, die Matrix ungiftig, beim Stärkeserum nach Schmidt ist die Matrix giftig und der Abguß ungiftig. Der Abguß ist nur nach Maßgabe der Mengen der Muttersubstanz giftig, die bei Außerachtlassung der notwendigen Vorsichtsmaßregeln in ihn hineingelangen.

Die Tatsache, daß sich wirklich durch die Stärke absolut kein Gift bildet, und es sich hier nur um eine grob mechanische Wirkung im Gefäßsystem handelt, konnte schließlich noch durch eine weitere Versuchsanordnung zwingend erbracht werden.

Die eigentümliche, von Friedberger entdeckte Wirkung des Bakterienanaphylatoxins ist ja nicht nur auf Krämpfe und den akuten Tod bei der intravenösen Zufuhr beschränkt. Vielmehr sind von Friedberger und seinen Mitarbeitern[1] noch eine Reihe von Eigenschaften dieses Giftes aufgedeckt worden.

Wenn man also die Identität des „Stärkeserums" mit dem Anaphylatoxin so apodiktisch behaupten wollte, wie es Nathan und auch Schmidt tun, so war es von vornherein erforderlich, auch zu prüfen, inwieweit das vermeintliche Stärkegift sonst mit dem Anaphylatoxin übereinstimmt. Gerade die Prüfung mit intravenöser Zufuhr ist ja wegen der Schwierigkeit der Entfernung der Stärke bei nicht genügend geeigneten Zentrifugen die denkbar ungünstigste und am wenigsten eindeutige Methode.

[1] Literatur s. Friedberger, Anaphylaxie. *Handb. d. inneren Medizin* von Kraus-Brugsch. 1917.



Neben der von uns gefundenen Thermolabilität des Anaphylatoxins, sowie seiner Resistenz gegen Säure, seiner Empfindlichkeit gegenüber Alkalien schon bei Zimmertemperatur (Friedberger und A. Moreschi[1]) wäre hier vor allen Dingen zu prüfen gewesen die Wirkung vom Peritoneum, von der Subkutis aus und die Wirkung auf isolierte Organe (Friedberger und Mita[2], Friedberger[3] und Kumagai[4]).

Derartige Versuche aber sind weder von Nathan noch von Schmidt ausgeführt worden, als sie kurzerhand ihre vermeintliche Giftwirkung nach Injektion von Stärkesuspensionen mit dem Anaphylatoxin identifizierten.

Es ist namentlich von Friedberger festgestellt worden, daß das wahre Anaphylatoxin nicht nur von der Blutbahn aus akuten Tod bedingt, sondern auch vom Peritoneum aus starke Temperatursenkung und Entzündung sowie von der Subkutis aus schwere Nekrosen bedingt.

Wäre nun, wie Schmidt zu Unrecht annimmt, das „Stärkeserum" identisch mit dem Anaphylatoxin, so müßte es etwa von der Haut aus die gleichen Nekrosen bedingen. Handelt es sich aber um eine rein mechanische Wirkung nur von der Blutbahn aus, in unserem Sinn, so wäre das Stärkeserum von der Haut aus ebenso indifferent wie normales Meerschweinchenserum oder wie kleine Mengen von Stärke an sich.

Zur Entscheidung wurden die folgenden Versuche angestellt:[5]

Kaninchen Nr 338 erhält in das rechte Ohr 0,1 ccm Anaphylatoxin aus Prodigiosus (bereitet aus 8 Ösen Prodigiosusbakterien, bei 60 Grad abgetötet + 4 ccm Normalmeerschweinchenserum, 1 Stunde bei 37 Grad, dann 20 Minuten zentrifugiert).

In das linke Ohr erhält das Tier 1 ccm „Stärkeserum" (gewonnen durch Vorbehandlung von 1 ccm 10 % Klopferkleister mit 4 ccm desselben Meerschweinchenserums). Nach 2 Tagen am rechten Ohr starke Hyperämie und Schwellung, linkes Ohr glatt.

Noch deutlicher sind die Resultate in einem weiteren Versuch, bei Kaninchen 339, bei dem in das rechte Ohr 1 ccm Prodigiosus-Anaphylatoxin, in das linke Ohr die gleiche Menge von „Stärkeserum" injiziert wurde, Schon nach 24 Stunden rechts über markstückgroßes teigiges Ödem mit

[1] Friedberger und A. Moreschi, *Berl. klin. Wochenschr.* 1912. Nr. 16.

[2] Friedberger und Mita, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1911. Bd. X. H. 3.

[3] Friedberger, Verhandl. Mikrobiologentag 1912. *Centralbl. f. Bakt.* Abt. I. Ref. 1912. Bd. LIV. Beiheft. S. 39.

[4] Friedberger und Kumagai, *Zeitschr. f. Immunitätsforsch.* 1914. Bd. XXII. Heft 3.

[5] Demonstriert in der Sitzung des Greifswalder Medizinischen Vereins am 8. Juni 1917.



Nekrose der oberflächlichen Haut auf der Innenseite des Ohres; links glatt. Nach **2** Tagen zeigt das rechte Ohr das auf der nachstehenden Abbildung **(Fig. 1)** ersichtliche Bild einer schweren **tiefgehenden** Nekrose; linkes Ohr bleibt unverändert

In völliger Übereinstimmung mit diesen Versuchen steht eine richtige aber falsch gedeutete Beobachtung von Schmidt selbst, der bei intraperitonealer Einspritzung von zentrifugiertem Meerschweinchenserumkleister-Gemisch in großen Mengen bis zu 10 ccm keinerlei Symptome fand. Schmidt bezieht dieses auf eine „natürliche Filtration der Giftteilchen im Peritonealraum" (a. a. O., S. 96).



Fig. 1.
Oberes Ohr: Injektion von Prodigiosusanaphylatoxin. Nekrose. Unteres Ohr: Injektion von Stärkeabguß, glatt.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen ist aber bekanntlich das Anaphylatoxin vom Peritoneum aus außerordentlich wirksam. Es bedingt Temperatursenkung[1], schwere Prostration und schließlich auch protrahierten Tod.

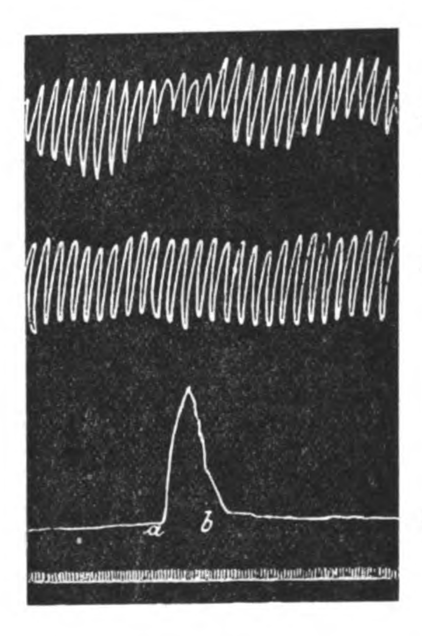
Diese eigenen Versuche von Schmidt liefern also weiterhin ein Unterscheidungsmerkmal des echten Anaphylatoxins von seinem „Stärkegift".

Besonders geeignet für unsere Fragestellung erscheint sodann die vergleichende Prüfung des Stärkeserums mit dem echten Anaphylatoxin am isolierten Darm in der Versuchsanordnung von Magnus in Analogie mit den früheren Versuchen von Friedberger und Kumagai (a. a. O.). Wäre das Anaphylatoxin mit dem Stärkeabguß tatsächlich identisch, so müßte in beiden Fällen die von Friedberger und Kumagai einwandfrei

[1] Schmidt teilt leider nichts über Temperaturmessungen bei seinen Tieren mit, aber die Tatsache, daß in der Rubrik „Anfall" überhaupt nichts über Krankheitssymptome bemerkt ist, zeigt tatsächlich, daß das Stärkegift von der Bauchhöhle aus gänzlich indifferent ist.

erwiesene lähmende Wirkung auf den Darm hervortreten. Bezüglich der Versuchsanordnung verweisen wir auf die vorerwähnte Arbeit. (Die Abweichung in der äußeren Form der Kurven gegenüber den dort veröffentlichten hat keine prinzipielle Bedeutung. Sie ist bedingt durch eine schnellere Umlaufszeit des Kymographions und Verwendung eines kürzeren Hebelarmes; sonst aber waren die Versuchsbedingungen dieselben.) Wir bringen im Nachstehenden einen unserer Versuche.

Normales Kaninchen, 2·5 kg schwer, wird aus der Karotis entblutet. 40 ccm des Serums werden mit 10 ccm 10% Klopferkleister in analoger Weise wie in allen früheren Versuchen 1 Stunde bei 37° digeriert. Der Darm bleibt während dieser Zeit zunächst bei 37° in Sauerstoff durchperlter Tyrodelösung. Nach erfolgter Digerierung des Serums mit der Stärke wird zunächst ein Stückchen des Darmes in die Kirchbergsche Kammer gebracht, und seine Bewegungen auf die berußte Trommel übertragen. Die Bewegung ist



A. Normal

B. Schmidts „Anaphylotoxin“ 20 Min. nach dem Stärkezusatz

C. 3 Min. nach Prodigiosuszusatz bei *a* Physostigmin-, bei *b* Atropinzusatz.

Zeit in Sekunden

Fig. 2.

gleichmäßig und ausgiebig (Fig. 2A). Nunmehr wird die Tyrodelösung durch das Stärkeserumgemisch ersetzt. Der Darm schreibt unverändert weiter (Fig. 2B). Zu dem Stärkeserumgemisch werden nunmehr 5 Ösen Prodigiosusbakterien zugesetzt. Schon nach 3 Minuten ist der Darm völlig gelähmt (Fig. 2C). (Der Zusatz von Physostigmin bzw. Atropin bei a und b ist für die vorliegende Fragestellung belanglos; er geschah von anderen Gesichtspunkten aus, um zu zeigen, daß das Anaphylatoxin nicht auf die Nervenelemente im Darm wirkt.)

In Kontrollversuchen wurde in Bestätigung der früheren Versuche von Friedberger und Kumagai gezeigt, daß weder das Serum an sich, noch

eine entsprechende Aufschwemmung von Bakterien die Bewegung des Darmes selbst bei längerer Wirkung sichtlich beeinflußt.[1]

Dieser Versuch zeigt erneut mit aller Deutlichkeit die Verschiedenheit des Stärkeserumgemisches vom Anaphylatoxin und die völlige Ungiftigkeit des ersteren.

Wir können damit die Erörterungen über das vermeintliche Anaphylatoxin von Schmidt schließen. Wir glauben überzeugend dargetan zu haben, daß die von ihm beobachtete Giftwirkung mit dem Anaphylatoxin nicht das geringste zu tun hat und lediglich auf einer ungenügenden Entfernung der für den Körper keineswegs indifferenten Stärketeilchen beruht.

Angesichts dieser klaren Befunde können wir uns bezüglich der auch von Schmidt als Beweis für seine Auffassung angeführten, in der Einleitung schon kurz erwähnten Versuche von Nathan kurz fassen.

Nathan behauptet, mit löslicher Stärke keine Giftwirkung erhalten zu haben, sondern nur mit Stärkekleister. Er benutzte ein Präparat von Kahlbaum. Die Löslichkeit ist allerdings keine absolute, denn Nathan gibt selbst an, daß seine Stärke mit der Zeit verkleisterte, was bei der „löslichen" Stärke eigentlich nicht der Fall sein soll. Wir müssen also annehmen, daß es sich hier nicht um ein lösliches Präparat im wirklichen Sinn gehandelt hat, sondern daß es noch korpuskuläre Elemente enthielt.

Nathan hat überhaupt nicht zentrifugiert. Er schreibt ausdrücklich: „Zur Anaphylatoxindarstellung wurden verschiedene Mengen der Stärkelösung mit je 5·0 ccm Meerschweinchenserum im Brutschrank digeriert. Nachfolgendes Zentrifugieren erwies sich als überflüssig, da die Injektion sofort hergestellter Mischungen von Stärke und Meerschweichenserum in verschiedenen Mengenverhältnissen sich als indifferent herausstellte" (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. XVIII. S. 639).

---

[1] In dieser Zeitschrift haben Dold und Bürger, Bd. LXXVIII, 1914, S. 169, in einer Nachprüfung der Versuche von Friedberger und Kumagai behauptet, daß normale Sera auf den Darmtonus steigernd wirken, und daß mit Bakterien digeriertes Serum nur den gleichen Effekt hervorruft. Eine geringe Tonussteigerung durch gewisse artfremde Sera war auch von Friedberger und Kumagai in Übereinstimmung mit Läwen und Dittler (*Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin*, Bd. III, S. 1) schon nachgewiesen worden. Sie ist aber bei Anwendung der entsprechenden Kautelen während des Wechsels von Tyrodelösung und Serum minimal und bleibt jedenfalls ganz aus bei Verwendung von Auto- und Isoserum in den jetzigen Versuchen. Aber auch mit diesen ist im strikten Gegensatz zu Dold und Bürger die charakteristische lähmende Wirkung nach Bakterienzusatz unzweideutig ausgesprochen. Wir behalten uns vor, später auf die Versuche von Dold und Bürger noch einmal zurückzukommen.



Leider wird nicht angegeben, wie viele derartige Kontrollversuche und in welchen Mengenverhältnissen sie angestellt worden sind.

Bei den Versuchen, in denen längere Zeit digeriert wurde, handelt es sich möglicherweise um eine echte Anaphylatoxinbildung durch bakterielle Verunreinigungen, worauf ich schon 1913 auf dem Medizinischen Kongreß in London hingewiesen habe. Das erklärt auch die Tatsache, daß die Dosen zur „Giftbildung" hier sehr klein genommen werden konnten, und die Dosis proportional der Digerierungszeit abnahm.

Wenn Nathan bezüglich des einstündigen Digerierens von 0·5—0·25 ccm 10 $/^0_0$ Stärke mit Meerschweinchenserum meint, daß dieses Verfahren wegen der Einfachheit und Schnelligkeit ds Vorgangs durchaus zur Darstellung des Anaphylatoxins empfohlen werden kann, so besteht nach den Ergebnissen unserer eigenen Versuche kaum ein Zweifel, daß er dem gleichen Irrtum wie Schmidt zum Opfer gefallen ist.

Das wird uns sicher bestätigt durch die Versuche, die Nathan mit Inulin angestellt hat. Während er bei der Stärke bessere „Giftbildung" nach Verkleisterung und keine mit Suspensionen erhalten hat[1], hat er beim Inulin wiederum nur mit Suspensionen und nicht mit Lösungen „Giftbildung" erzielt.

Man sieht also, wie die scheinbare Giftbildung bei ihm auch abhängig ist von dem Vorhandensein korpuskulärer suspendierter Elemente in der Zwischenflüssigkeit, nur daß er nicht erkannt hat, daß es diese allein sind, welche mechanisch die vermeintliche Giftbildung bedingen. Vielmehr zieht er aus seinen Versuchen, die wie die von Schmidt ein rein mechanisches Problem der Kreislaufsphysiologie behandeln, gewisse Schlußfolgerungen über den Mechanismus der Anaphylatoxinbildung. Wie der eine von uns schon früher gezeigt hat, sind sie hinfällig, und wie unsere Versuche jetzt eindeutig beweisen, haben die Stärke- und Inulinversuche mit der Anaphylatoxinbildung überhaupt nichts zu tun.

Wir haben unter Verwendung des uns in dankenswerter Weise früher von Hern Professor Sachs überlassenen Inulinpräparates eine Nachprüfung vorgenommen. Es ergibt sich, daß, wie wir hier vermutet haben, offenbar wieder eine ungenügende Entfernung der Inulinteilchen an der vermeintlichen Giftwirkung schuld war. Denn wir konnten unter Ver-

[1] Vielleicht weil die Stärkepartikel hier zu schnell im Vergleich zum Kleister sich absetzen und daher nicht mehr eingespritzt wurden. Uebrigens bezeichnet Nathan in seinen Versuchen dasselbe Präparat scheinbar gleichsinnig bald als „lösliche Stärke", bald als „Stärkekleister". Das ist aber natürlich bezüglich der Wirkung bei intravenöser Zufuhr nicht dasselbe.



wendung der gleichen Mengen, wie sie Nathan als optimal gefunden hat, auch nicht die Spur einer Giftwirkung erzielen, wenn wir genügend lange zentrifugierten (Nathan sagt nur, daß er zentrifugiert hat, gibt aber Näheres nicht an).

Wir lassen einen Versuch folgen.

1 ccm 5 % Inulinsuspension, genau nach Nathans Angaben bereitet, werden mit 5 ccm normalen Meerschweinchenserums versetzt, 1 Stunde bei 37 Grad belassen, dann 20 Minuten scharf zentrifugiert.

Meerschweinchen Nr. 542, Gewicht 260 g, erhält 4,5 ccm des klaren und mit der notwendigen Vorsicht gewonnenen Abgusses intravenös. Das Tier bleibt munter.

Wiederholungen des Versuches führten zu keinem abweichenden Resultat.

Es ist also unrichtig, daß durch Digerieren von normalem Meerschweinchenserum mit Inulin das Serum giftig wird; es wird das ebensowenig, wie bei der Behandlung mit Kaolin oder Stärke, wenn man nur die an sich selbstverständlichen Forderungen erfüllt, die korpuskulären Elemente aus der Zwischenflüssigkeit zu entfernen.

Da wir also auch hier bei Verwendung von aktivem Serum und bei Verwendung der von dem Autor angegebenen Mengen schon keine Giftbildung erhielten, so sahen wir angesichts unserer klaren Resultate bei den Stärkeversuchen natürlich davon ab, die weiteren Versuche Nathans nachzuprüfen.

Es bleibt uns aber angesichts unserer zwingenden Ergebnisse bei den Grundversuchen Nathans ganz unverständlich, wieso Nathan bei seinen Versuchen, die doch, wie wir gezeigt haben, mit der Anaphylatoxinbildung nichts zu tun haben, im übrigen die gleichen Gesetzmäßigkeiten fand, wie sie Friedberger und seine Mitarbeiter für die Entstehung des Anaphylatoxins ermittelt haben. Denn genau wie dort, findet Nathan keine Giftbildung bei Verwendung von inaktivem Serum.

Man könnte ja daran denken, daß aus Inaktivserum die Ausschleuderung der korpuskulären Elemente leichter gelänge, so daß bei einem an sich nicht sehr langen Zentrifugieren gerade aus den Inaktivabgüssen soviel der Stärke, bzw. des Inulins entfernt wird, daß eine tödliche Dosis nicht mehr übrig bleibt.

Diese Annahme aber erscheint uns doch recht gekünstelt, und es wird also Sache Nathans bleiben, seine merkwürdigen Beobachtungen



weiter aufzuklären; wir vermögen es nicht, denn zunächst können wir ja schon seine Grundversuche mit aktivem Serum nicht bestätigen.

Bei den Versuchen mit länger dauernder Digerierung kann, wie wir das schon oben hervorgehoben haben, eine teilweise Anaphylatoxinbildung infolge sekundärer Bakterienentwicklung erfolgt sein.

Daß Nathan mit echter Inulin lösung keine Giftbildung erhielt, scheint uns nur geeignet, die Richtigkeit unserer Ansicht darzutun.

Auch die Befunde von Bordet, der die „Giftbildung" aus Stärke nach Diastasezusatz ausbleiben sah, sind jetzt verständlich. Natürlich können die Stärketeilchen nicht mehr mechanisch wirken, wenn sie durch Diastase in Zucker und damit in Lösung übergeführt sind.

Zusammenfassung.

Folgende Tatsachen sprechen gegen die Indentität des Stärkegiftes mit dem Anaphylatoxin.

1. Das Anaphylatoxin bildet sich regelmäßig aus kleinen Bakterienmengen mit aktivem Serum.

1a) Aus Klopferstärke (sowie aus Stärke Kahlbaum und Inulin) bildet sich niemals ein akutes Gift, sofern genügend zentrifugiert wird.

2. Das Anaphylatoxin wirkt auch vom Peritoneum und von der Haut aus giftig.

2a) Das Stärkegift ist vom Peritoneum (Versuche von Schmidt selbst) und von der Haut aus (eigene Versuche) ganz ungiftig.

3. Normales Kaninchenserum und Aufschwemmungen von Prodigiosusbakterien beeinflussen den normalen Darm nicht. Das aus gleichen Mengen dargestellte Anaphylatoxin lähmt ihn.

3a) Ein entsprechend dargestelltes Serumstärkegemisch ist für den Darm völlig indifferent.

4. Anaphylatoxinbildung gelingt nur mit aktivem, und nicht mit inaktivem Serum.

4a) Der Stärkeabguß ist, sofern nicht genügend zentrifugiert wird, giftig, einerlei, ob aktives oder inaktives Serum verwandt wird.

5. Die Gewinnung des Bakterienanaphylatoxins ist unabhängig von der Dauer der Ausschleuderung.

5a) Der Stärkeabguß ist nur bei ungenügendem Zentrifugieren giftig.

6. Anaphylatoxin wird durch Papierfilter nicht zurückgehalten.

6a) Die Giftigkeit des ungenügend zentrifugierten Stärkeabgusses wird durch einfache Papierfiltration beseitigt.



Angesichts dieser prinzipiellen Differenzen besagt natürlich das einzige für die Identität angegebene Kriterium, daß Anaphylatoxin und der Stärkeabguß durch Kerzenfiltration unwirksam werden, gar nichts.

Es ist selbstverständlich, daß beim Stärkeserum die Kerze mindestens ebenso wirken mußte wie bei uns das einfache Papierfilter.

Die eindeutige Erklärung für die tödliche Wirkung der Stärkeserumabgüsse ergibt sich aus den Angaben von Schmidt selbst, wonach in den pathologisch-anatomischen Untersuchungen durch Herrn Geheimrat Professor Dr. Bostroem festgestellt wurde, „daß die angefertigten Schnitte ausgesprochene Verstopfungen der Kapillaren mit Stärketeilchen aufwiesen, die auch oft aus den Septen in die Alveolen ausgetreten sind."

Wenn man erwägt, daß in unseren Versuchen bei der von uns angewandten Art der Zentrifugierung zuletzt selbst im Bodensatz Stärketeilchen mikroskopisch kaum mehr aufzufinden waren, so zeigt das mit aller Deutlichkeit, wie ungenügend in den Versuchen von Schmidt wohl infolge der Beschaffenheit seiner Zentrifuge die Stärkepartikel entfernt waren.

Schmidt diskutiert im Schlußteil seiner Arbeit — nach der hier vorliegenden Analyse seiner eigenen Versuche vielleicht etwas zu voreilig — die Frage, „welche andere Theorie nunmehr an die Stelle derjenigen vom parenteralen Abbau artfremden Eiweißes die größte Wahrscheinlichkeit für sich hätte, und welche ebenso verständlich und das Kausalbedürfnis befriedigend wäre, wie die Friedbergersche." a. a. O. S. 102.)

Wir haben im vorstehenden bewiesen, daß seine Versuche ebenso wie die von Nathan mit Anaphylatoxinbildung nichts zu tun haben und deshalb auch nicht geeignet sind, in dieser Frage klärend zu wirken.

Die Adsorptionshypothese, die von Sachs und Ritz begründet, von Doerr in der gleichen Richtung weiter ausgebaut und nun von Schmidt in anderer Richtung modifiziert worden ist, ist gänzlich hinfällig. Sie entbehrt jedes experimentellen Beweises. Ihre Unrichtigkeit läßt sich experimentell erhärten. Alle für die Adsorptionstheorie beigebrachten Befunde, von den Kaolinversuchen angefangen bis zu den jetzt vorliegenden Stärkeversuchen haben sich als irrtümlich erwiesen. So wie Sachs schon früher anerkennen mußte, „daß das Kaolinmeerschweinchenserum durch langes und scharfes Zentrifugieren mit dem Verschwinden geringer Kaolinreste seine Toxizität verliert", so wird er sowohl wie Schmidt nunmehr anerkennen müssen, daß das auch für das Stärkeserum gilt.



Daß aber nicht andererseits das Zentrifugieren mit der Stärke gleichzeitig etwa das giftige Agens entfernt, lehren die vorerwähnten Versuche am isolierten Darm.

Hier erweist sich die Mischung von Stärke und Serum auch ohne Zentrifugieren nicht giftig. Daß die Gegenwart der Stärke andererseits die Giftwirkung nicht maskiert, zeigt ihr sofortiges Erscheinen nach Zusatz der Bakterien.

„Eine neue", den von Friedberger und seinen Mitarbeitern beigebrachten „Beobachtungen gerecht werdende Vorstellung" brauchen wir also für die Frage der Anaphylatoxinbildung einstweilen nicht. Da Schmidt es „für ungerecht hält", der Friedbergerschen Theorie „die Vorzüge des konsequenten, in sich logischen Aufbaues und der Zuverlässigkeit der meisten bis dahin erzielten Beobachtungen abstreiten zu wollen" (a. a. O. S. 102), während seine Versuche und die von Sachs und Nathan, wie wir gezeigt haben, für das ganze Problem belanglos sind, so sind wir der Meinung, daß unsere Theorie bis heute auch die Tatsachen am besten erklärt, und einstweilen nicht aufzugeben ist zugunsten einer Hypothese, der auch nicht ein tatsächlicher Versuch zugrunde liegt.



[Aus dem patholog. Institut des allgem. Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.]

Weitere Untersuchungen über die Menschenpathogenität des Bacillus pyocyaneus.[1]

Von

Eug. Fraenkel.

(Hierzu Taf. II—VI.)

In zwei im Jahre 1906[2] und im Jahre 1912[3] veröffentlichten Arbeiten hatte ich mich bemüht, gestützt auf ein Material von im ganzen 13 Fällen, Beweise für die, trotz damals schon vorliegender gewichtiger Befunde, noch viel umstrittene pathogene Bedeutung des b.p. für den Menschen beizubringen und die Aufmerksamkeit auf die Lokalisation des genannten Bacillus in den verschiedenen Organen des menschlichen Körpers und die Art seiner Wirkung auf diese zu lenken. Wenn ich jetzt erneut auf den Gegenstand zurückkomme, so geschieht es, weil ich inzwischen weiteres einschlägiges Material gesammelt habe, das in vieler Beziehung meine in den beiden früheren Arbeiten niedergelegten Anschauungen über den krankmachenden Einfluß des b.p. bestätigt und in mancher Hinsicht zur Feststellung neuer Tatsachen geführt hat, und weil von anderer Seite seit dem Bekanntwerden meiner Untersuchungsergebnisse merkwürdigerweise nur ganz vereinzelte Beiträge, die sich auf P.-Infektionen des Menschen beziehen, veröffentlicht worden sind. Es muß das fast wunderbar erscheinen, da ich selbst seit dem Erscheinen meiner in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit, d. h. seit dem Jahre 1912 bis Anfang März 1917, also in etwas mehr als fünf Jahren, weitere 13 Fälle von durch den b.p. verursachten, in einem Teil der Fälle klinisch richtig diagnostizierten Erkrankungen beobachtet habe, so daß ich jetzt im ganzen über 26 Fälle dieser Art verfüge. Dieses große Material gestattet, ein wohlumrissenes Bild von der schädigenden Wirkung dieses, lange für harmlos gehaltenen, Spaltpilzes auf den menschlichen Körper zu entwerfen.

[1] b.p. = Bac. pyocyaneus. P. = Pyocyaneus.

[2] Virchows *Archiv*. Bd. CLXXXIII. S. 405.

[3] *Diese Zeitschrift*. Bd. LXXII. S. 486.



Ehe ich das tue, will ich indes auf eine Würdigung der wenigen, inzwischen über den Gegenstand erschienenen Arbeiten, soweit sie zu meiner Kenntnis gelangt sind, eingehen. Es kommen eigentlich nur zwei solche in Betracht. Ich erwähne hier zunächst einen Beitrag von Alfred Loeser[1] ,,Über Pyocyaneusinfektion und Pyocyaneusagglutinine". Er fand unter 3000 auf Ruhr, Typhus und Cholera untersuchten Stuhlproben 13mal P.

Fünf von diesen 13 Kranken zeigten besonders schwere atypische typhöse Erkrankungen, die anderen waren leichtere Ruhr- und Typhusfälle. In fünf von diesen Fällen wurden die P.-Stämme von den Seren der betreffenden Kranken in einer Verdünnung von 1: 200 agglutiniert. Der Verfasser kommt zu dem Ergebnis, daß ,,der b.p. unter Umständen im menschlichen Körper nach Art der pathogenen Bakterien eine spezifische, gegen ihn gerichtete Agglutininbildung hervorrufen kann". Diese Tatsache hatte Klieneberger schon vor 7 Jahren festgestellt; in einer Mitteilung ,,Neue Beiträge zur (Proteus- und) Pyocyaneusimmunität"[2] spricht er direkt aus, daß bei der menschlichen P.-Infektion im Gegensatz zur P.-Saprophytie hohe Agglutininebildung eintritt. Er glaubt, daß ,,durch Prüfung auf event. vorhandene Agglutinine für P. umgekehrt der Rückschluß auf Infektion bzw. Saprophytie gemacht werden könne". Es erscheint mir dringend erwünscht, eine Nachprüfung dieser Angabe vorzunehmen und speziell bei den ja immer noch nicht ganz selten vorkommenden Fällen von blauem Eiter in Wundhöhlen auf die Anwesenheit oder das Fehlen von Agglutininen zu fahnden. Ich persönlich stehe auf dem Standpunkt, daß es sich dabei keineswegs um eine reine Saprophytie handelt, sondern daß in solchen Fällen P.-Keime oder deren Stoffwechselprodukte in die Blutbahn eindringen.

Es bleibt noch übrig, eine von Justi[3] publizierte Arbeit zu erwähnen, in der der Verfasser, ohne Beibringung eigenen neuen Untersuchungsmaterials, einen übrigens nicht vollständigen Überblick über das Vorkommen und die Pathogenität des b.p. liefert, wie er bis zum Jahre 1908 von dem Amerikaner Waite unter eingehender Berücksichtigung der bis dahin über den Gegenstand bekanntgewordenen Literatur gegeben worden war. Ich werde Veranlassung haben, noch mehrfach auf die Ausführungen von Justi zurückzukommen und wende mich zunächst zur Mitteilung der von mir seit dem Jahre 1912 beobachteten Fälle von P.-Erkrankung, die ich in chronologischer Reihenfolge anführe.

---

[1] *Centralblatt für innere Medizin.* 1916. Bd. XXXVII. Nr. 10.

[2] *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1909. Bd. II. S. 685.

[3] *Archiv für Schiffs- und Tropenkrankheiten.* 1915. Bd. XIX. S. 458.

Fall 1.

Betrifft einen 9monatigen, an Bronchiektasien und multiplen Bronchopneumonien verstorbenen Knaben, bei dessen Sektion (Nr. 1543/1912) ein Exanthem festgestellt worden war, das schon makroskopisch den Verdacht einer P.-Infektion nahelegte. Weitere Angaben über den klinischen Verlauf vermag ich nicht zu machen, da das Krankenblatt mit dem zugehörigen Sektionsprotokoll leider verloren gegangen ist.

Die bakteriologische Untersuchung des Blutes ergab eine Reinkultur von P.B.

An dem zur mikroskopischen Untersuchung benutzten Hautstückchen (Färbung mit saurem Orzein und polychromem Methylenblau) wurde ein in den obersten Schichten der Subcutis gelegener kleiner Nekroseherd gefunden. Unter den zahlreichen hier auf dem Schnitt quergetroffenen Gefäßen zeichnet sich ein einziges durch eine intensiv blaue Färbung seiner Wand aus. Diese blaugefärbte Zone reicht bis an die Intima heran und verdeckt die Struktur der äußeren Gefäßwandschichten so vollständig, daß ein Urteil über den Charakter des Gefäßes nicht möglich ist. Bei Betrachtung mit Immersion löst sich diese breite Zone in eine ungewöhnlich dichte Masse feinster Bazillen auf, die sich, man kann fast sagen, haarscharf, auf den erwähnten blauen Ring beschränken. Die Wandungen der Nachbargefäße sind vollkommen frei. In unmittelbarer Umgebung des von den Bakterien okkupierten Gefäßes gegen die tieferen Subcutisschichten hin finden sich ziemlich zahlreiche einkernige Zellen. Von der nekrotischen Subcutis aus gehen einzelne pfeilerartige Ausläufer gleichfalls nekrotischen Bindegewebes in die P. retic. cut. hin, die im übrigen, ebenso wie der Papillarkörper und die Oberhaut, vollkommen intakt ist.

Obwohl hier eine bakteriologische Untersuchung der Krankheitsherde in der Haut nicht vorgenommen worden ist, kann doch mit aller Bestimmtheit erklärt werden, daß die histologisch nachgewiesenen Bazillen P.B sind; dafür spricht die für diese Bakterien typische Lokalisation in der Gefäßwand. Die weitere Frage, ob die Bakterien hämatogen in die Haut eingewandert oder umgekehrt von dort in die Blutbahn eingedrungen sind, ist, wie in allen derartigen Fällen, nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Fall 2.

Bei der Sektion (Nr. 1631/1912) des am 17. VI. wegen Lungentuberkulose aufgenommenen und am 20. VII. verstorbenen 16jährigen Mädchens E. fand sich, abgesehen von mit Höhlenbildung einhergehender Tuberkulose der Lungen und tuberkulösen Kehlkopfgeschwüren, auf der



Schleimhaut der Luftröhre, dicht über der Bifurkation, ziemlich genau in der Mitte eines Luftröhrenringes, ein kaum stecknadelkopfgroßer, grauweißer, rot umsäumter Herd in der Schleimhaut, auf der Mucosa des darüber gelegenen Ringes etwas nach rechts von der Mittellinie ein analoger von Linsengröße, unmittelbar unter dem ersterwähnten ein dritter, gut stecknadelkopfgroßer.

Die bakteriologische Untersuchung des dem Herzen entnommenen Leichenblutes ergab sämtliche Platten durchsetzt mit oberflächlichen und tiefen P.-Kolonien.

Für die mikroskopische Untersuchung wurde die Hälfte des größten Herdes in der Luftröhre verwendet und in Serienschnitte zerlegt, diese mit polychromem Methylenblau gefärbt. Dabei zeigte sich, daß in der ganzen Ausdehnung des Herdes das in seiner Umgebung sehr wohl erhaltene Epithel vollkommen fehlt, und daß im Bereich des Defektes das eigentliche Schleimhautgewebe in ganzer Dicke einen schmutzigblauen Farbenton angenommen hat und in ein nahezu strukturloses Gewebe umgewandelt ist. Der nekrotische Bezirk geht über die Ausdehnung des Herdes an seiner Oberfläche nach den Seiten hin erheblich hinaus und erstreckt sich bis zu einer dem Perichondrium unmittelbar anliegenden Schleimdrüse, mit einem zipfelartigen Fortsatz den Drüsenkörper gewissermaßen halbierend. Das Drüsengewebe selbst aber sowie der Luftröhrenknorpel sind vollkommen intakt. An der Basis des erwähnten Zipfels findet sich ein etwas schräg getroffener, namentlich in seinem oberen Umfang stark blau umäsumter Arterienast, in dessen adventitieller Wandschicht sich dichte Anhäufungen schlanker Bazillen befinden, die in lockeren Schwärmen nicht nur das nekrotische Schleimhautgewebe durchsetzen, sondern auch in die umgebenden intakten Mucosabezirke eindringen. In diesem fällt nur ein etwas größerer Reichtum an Kernen auf. Stärkere, häufchenartige Zellinfiltrate fehlen durchweg.

Ich habe dieses Falles schon in meiner Arbeit in dieser Zeitschrift a. a. O. (Fußnote S. 512) Erwähnung getan, gelegentlich der Besprechung eines ähnlichen, allerdings sehr viel großartigeren Befundes, den ich an der Schleimhaut der Luftröhre einer, gleichfalls an Tuberkulose verstorbenen, 30jährigen Frau erheben konnte. Damals konnte schon nach der makroskopischen Besichtigung der in großer Ausdehnung in ein schmutzig gelbgraues Gewebe umgewandelten Luftröhrenschleimhaut mit Sicherheit behauptet werden, daß man es mit einem, nicht mit dem tuberkulösen Grundleiden zusammenhängenden Prozeß, zu tun hatte. Nicht so in dem vorliegenden Falle. Die drei sehr kleinen, graugelblichen Herde ließen an die Möglichkeit von Schleimhauttuberkulose in der Luftröhre

denken. Indes hat das Mikroskop in anderen Sinne entschieden. Es konnte die Anwesenheit jeglicher tuberkulöser Veränderungen auf das bestimmteste ausgeschlossen werden; es lag vielmehr eine einfache Schleimhautnekrose vor, bewirkt durch das Eindringen kleiner, sehr schlanker, nach der Art der Lokalisation in der Wand eines kleinen Arterienastes, als P.B. rekognoszierbarer Bakterien vor.

Die Untersuchung des Herzblutes der Leiche zeigte dieses überschwemmt mit P.B.

Das gibt mir Anlaß, auf eine Bemerkung in der oben zitierten Arbeit von Loeser einzugehen, in der dieser Autor sagt, „die Reinzüchtung von P.B. im Leichenblut, die Fraenkel bei 1000 Fällen viermal gelang, und die Orth einmal nachwies, braucht für uns nicht als eine für eine intra vitam stattgefundene Infektion gültig zu sein, weil ähnlich wie der Colinachweis im Leichenblut dieses als ein postmortales Übergehen in die Blutbahn aufgefaßt werden kann". Hätte Loeser Kenntnis von meiner in dieser Zeitschrift publizierten Arbeit gehabt, dann würde er daraus ersehen haben, daß bei 11286 im Laufe von 6 Jahren in meinem Institut vorgenommenen Leichenblutuntersuchungen nur 75mal P.B. nachgewiesen werden konnten, daß also von einem irgendwie häufigen Vorkommen des b.p. im Leichenblut keine Rede ist. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit über den Gegenstand[1] mich hinsichtlich dieses Punktes dahin geäußert, daß „ein für allemal mit der Vorstellung von der Häufigkeit des Vorkommens dieses Bacillus (sc. pyoc.) auf der Haut und dem Darm und seinem postmortalem Eindringen in die verschiedensten Organe der Leiche aufgeräumt werden muß". Und in der Tat wird jeder, der Gelegenheit hat, viele bakteriologische Blutuntersuchungen vorzunehmen, zugeben müssen, daß die von mir hier vertretene Ansicht zutrifft. Andererseits habe ich in meiner sehr ausführlichen Arbeit in dieser Zeitschrift noch besonders bemerkt (S. 488), daß „man selbstverständlich solche Fälle, in denen bei Fehlen bestimmter Organveränderungen die Gegenwart von P.B. im Leichenblut festgestellt ist, nicht als Beweis für die Menschenpathogenität dieses Mikroorganismus wird verwerten können. Es gehört vielmehr notwendig dazu der Nachweis von Krankheitsherden im Organismus, die im mikroskopischen Schnitt auffindbare P.B. enthalten und das Auftreten der letzteren in der Blutbahn verständlich machen". Das deckt sich dem Sinne nach vollkommen mit dem, was Loeser 4 Jahre später ausgesprochen hat.

Von welcher Stelle im vorliegenden Falle das Eindringen der P.B.

[1] Virchows *Archiv* a. a. O.



in die Blutbahn stattgefunden hat, kann ich nicht entscheiden; möglicherweise von den Lungenkavernen aus, in deren Eiter sie ja bisweilen angetroffen werden. Daß die kleinen bei der Sektion gefundenen Herde der Luftröhrenschleimhaut die Eintrittspforte abgegeben haben, erscheint mir bei der Kleinheit der Herde nahezu ausgeschlossen. Viel wahrscheinlicher ist es, sie als sekundär entstanden aufzufassen; aber durchaus in der Schwebe muß es bleiben, ob sie auf ektogene oder von der Blutbahn, also hämatogen, herbeigeführte Ansiedelungen der P.B. zurückzuführen sind. Über ein sicheres Mittel, diese Frage zu entscheiden, verfügen wir nicht. Denn, wie ich bereits an anderer Stelle ausgeführt habe[1] „kann der Bazillenbefund in den Wandungen der Blutgefäße nicht als ausschlaggebend für eine hämatogene Infektion angesehen werden, da er sicher auch bei ektogen entstandenen, sich als Ekthyma gangraenosum präsentierenden Hautaffectionen beobachtet wird". Bei einem mit der Außenwelt so direkt kommunizierenden Organ, wie die Luftröhre es ist, sind ektogene Infektionsmöglichkeiten genügend gegeben, und ein P.B. beherbergender Kaverneneiter kann zu einer ektogenen Infektion der Luftröhrenschleimhaut mit diesen Bazillen Anlaß geben. Die Möglichkeit aber, daß hier, wo das Blut mit P.B. reichlich beladen war, die Trachealschleimhaut vom Blute aus infiziert worden ist, soll nicht von der Hand gewiesen werden.

Fall 3.

Das am 13. VII. 1912 mit Masern aufgenommene 5monatige Mädchen W. erkrankte am 1. VIII. an Diphtherie, am 4. VIII. trat ein Serumexanthem über den ganzen Körper auf. Am 10. VIII. wurden um den After und in der Umgebung der Scheide zahlreiche Exkoriationen festgestellt. Es stellten sich weiterhin bronchopneunomische Erscheinungen ein, und das Kind ging am 19. VIII. zugrunde. Die Sektion (Nr. 1852/1912) zeigte bei dem 60 cm langen, stark abgemagerten Mädchen auf der Haut der oberen Extremitäten isoliert stehende, am Rücken konfluierende, pfennigstückgroße, leicht prominierende, livide Verdickungen; im Zentrum ist die Oberhaut bei manchen als kleinstes Bläschen mit undurchsichtig grünlichem Inhalt abgehoben, an anderen zeigen sich Defekte der Oberhaut. Endlich findet sich eine größere Gruppe dicht zusammen stehender, wie mit dem Locheisen herausgeschlagener, bis fünfpfennigstückgroßer, scharfrandiger Substanzverluste mit im ganzen glattem, leicht gelblich gefärbtem Grunde. Auf Durchschnitten ist die Haut und Subcutis im

[1] *Diese Zeitschrift.* S. 515.



Bereich der Verdickung von gelbgrauer Farbe und entleert an einzelnen Stellen auf Druck zusammenhängende, zerdrückbare Massen. Die Haut des Daumens der linken Hand ist unter dem Nagel blaurot und zeigt übrigens tiefe Geschwürsbildung. Die anatomische Diagnose lautete auf „Ekth. ggr.; Pneumonia peribronchialis multiplex".

Die bakteriologische Untersuchung des Herzblutes und der Hautherde ergibt b.p. in Reinkultur.

Mikroskopische Untersuchung eines erkrankten Hautstückes: Der Krankheitsherd läßt die Oberhaut mit dem Papillarkörper und eine schmale angrenzende Schicht der P. retic. cut. frei und setzt sich dann in Halbzentimeterbreite und ebensolcher Tiefe bis in die Subcutis fort. Er wird nach oben und unten durch ziemlich breite, etwas verästelte, intensiv schmutzigblau gefärbte (Färbung mit polychromem Methylenblau) Streifen begrenzt, zwischen denen sich hellergefärbtes Bindegewebe findet, das von einem vielfach geschlängelten Gefäß durchzogen wird. Die äußeren Wandschichten desselben lassen einen mattblauen Schimmer erkennen, der durch in großen Massen angesiedelte, bis an die Intima heranreichende Bazillenschwärme bewirkt wird. Das Gefäßlumen ist vollkommen frei, die Intima intakt. Unterhalb des eigentlichen Krankheitsherdes stößt man auf einen größeren, durch einen Leukozytenthrombus vollständig verschlossenen, in seiner Wand durchaus unveränderten Arterienast, dessen nächste Umgebung von Zell- und Kerntrümmern reichlich durchsetzt ist. Das Fettgewebe in diesem Bezirk zeichnet sich durch einen großen Reichtum an geschwollenen spindeligen und eckigen Zellen aus.

Der Fall bedarf eines besonderen Kommentars nicht. Bei der Sektion wurde schon nach dem makroskopischen Befunde die Diagnose auf Ekth. ggr. gestellt. Die Erkennung dieser Hautaffektion ist meist ohne Schwierigkeiten möglich; nicht immer freilich, auch für den mit den Verhältnissen Vertrauten, wie die Mitteilung eines der folgenden Fälle lehren wird. Hier aber wurde die Diagnose schon bei der äußeren Besichtigung der Leiche gestellt, und die bakteriologische und histologische Untersuchung der Haut hat diese Annahme bestätigt. Auch hier hat die Prüfung des Leichenblutes eine Überschwemmung desselben mit P.B. ergeben, und die schon bei dem vorhergehenden Falle angestellten Erwägungen können auch hier Platz greifen. Indes möchte ich doch diesmal auf das Bestimmteste meiner Überzeugung Ausdruck geben, daß hier die Hauterkrankung als primär und ektogen entstanden anzunehmen ist. Die Bakteriämie hat sich erst sekundär angeschlossen, und hierin liegt eine meines Erachtens bisher von den Klinikern nicht genügend gewürdigte Bedeutung dieser, ohnehin eine schlechte Prognose gebenden, Erkrankung der Haut.



Histologisch erwähnenswert ist, daß es hier zur Schädigung eines bereits außerhalb des eigentlichen Krankheitsherdes gelegenen Arterienastes insofern gekommen ist, als sich in diesem ein Leukozytenthrombus entwickelt hat, ohne daß P.B. sich in seiner Wandung eingenistet hatten. Im Anschluß an eine bazilläre Invasion der Gefäßwandungen hatte ich dieses Ereignis schon früher und habe es auch in einem der weiterhin zu berichtenden Fälle beobachtet.

Fall 4.

Der 8monatige Knabe R. wurde wegen sogenannter Furunkulose am 5. VIII. 1912 aufgenommen. Es fanden sich über den ganzen Körper zerstreut Abszeßchen, die inzidiert wurden. Aber es traten immer neue auf, auch am Kopfe. Hier wurde in der Umgebung einzelner die Haut nekrotisch, so daß am Hinterkopf der Knochen in Zweimarkstückgröße frei lag. Unter Kräfteverfall und zunehmender Abmagerung erfolgte der Tod am 24. VIII. 1912.

Die Sektion (Nr. 1885/1912) des 60 cm langen, hochgradig abgemagerten Knaben zeigte die Haut des ganzen Körpers übersät mit Geschwüren und Abszessen, einzelne in Abheilung. Außerdem in großer Zahl linsengroße, über die Oberfläche prominierende Anschwellungen mit geschwürig zerfallenem Zentrum, das eitrig belegt ist. Daneben finden sich pfennigstückgroße, leicht erhabene blaurote Infiltrate mit zentraler Nekrose. Während sich aus den ersteren bei Einschneiden rahmiger Eiter entleert, zeigen die letzteren eine reine Nekrose des Hautgewebes ohne jede Spur von Eiterung. In der rechten Lunge findet sich im Unterlappen eine haselnußgroße, dunkelrote derbe Verdichtung mit gelbem Zentrum, aus dem beim Einschneiden dicker Eiter austritt. Auf der Schleimhaut an der Basis des Gießbeckenknorpels ein linsengroßes, etwas kraterförmiges Geschwür, in dessen Umgebung die Schleimhaut mißfarben braun erscheint. Anatomische Diagnose: Hautabszesse, Ekth. ggr., Bronchopneumonien.

Bakteriologisch finden sich im Leichenblut: Streptococcus pyog. + Staphylococcus pyog.; in den Hautabscessen: Staphyloc. pyog. in Reinkultur; in den Hautnekrosen: b.p. in Reinkultur. Aus dem Kehlkopfgeschwür und dem Lungenherd wurde ein Bakteriengemisch gezüchtet, das auch b.p. enthielt.

Mikroskopischer Befund an einer exzidierten Hautnekrose: Das zur Untersuchung verwendete Hautstück (Färbung mit polychromem Methylenblau) zeigt die Oberhaut in ihrer ganzen Dicke blasenförmig abgehoben, den größten Teil der Papillen nekrotisch, auch die tieferen Cutisschichten, und zwar greift die Nekrose namentlich an der einen Seite



des Herdes weit über den Bezirk der blasig abgehobenen Oberhaut hinaus. Von verschiedenen Stellen des nekrotischen Cutisgewebes erstrecken sich breitere und schmälere, gleichfalls nekrotische Fortsätze bis ins Unterhautfettgewebe. Sowohl in diesem, als auch in einzelnen Bezirken der Cutis, finden sich größere Arterienästchen, in deren äußeren Wandschichten schlanke Bazillen in dichten Haufen angesiedelt sind. Die Wandungen selbst erscheinen unverändert. Im Lumen sieht man zahlreiche einkernige und ganz vereinzelte mehrkernige Leukozyten. Das Unterhautfettgewebe ist fast durchweg unverändert; nur ganz vereinzelte Zellkomplexe in unmittelbarer Nähe der nekrotischen Septen zeigen eine etwas verwaschene Kernfärbung. Haarbälge und Knäueldrüsen sind unverändert. Blutextravasate fehlen.

Das Bemerkenswerte des Falles liegt hier vor allem in der Doppelerkrankung der Haut, an der sich bei der Sektion mit aller Schärfe zwei durchaus verschiedene Prozesse auseinanderhalten lassen. Daß es sich bei den von den Klinikern vielfach noch immer als Furunkel bezeichneten Eiterherden um Knäueldrüsenabszesse handelt, wissen wir durch Jadasson. Sie waren, wie wohl fast ausnahmslos, durch Staphylokokken veranlaßt, die sich in Reinkultur aus ihnen züchten ließen. Demgegenüber wurden die als Nekroseherde imponierenden Hautinfiltrate von vornherein als Ekth. ggr. aufgefaßt, und bakteriologische wie mikroskopische Untersuchungen haben diese Ansicht in jeder Beziehung bestätigt. Daß es sich dabei um eine rein ektogene P.-Infektion der Haut gehandelt hat, geht aus dem Fehlen dieses Krankheitserregers in der Blutbahn hervor. In dieser fanden sich nur Strepto- und Staphylokokken. Dagegen enthielt der bei der Sektion festgestellte Lungenherd neben anderen Bakterien auch P.B. Ein reines Bild der P.-Wirkung auf das Lungengewebe war hier also nicht zu erwarten, deshalb wurde von einer mikroskopischen Untersuchung des Lungenherdes Abstand genommen.

Fall 5.

Es handelt sich um einen $1^1/_4$jährigen Knaben, über dessen klinische Vorgeschichte ich keine Angaben machen kann. Ich verfüge nur über das in meiner Institutsammlung aufbewahrte Hautstück, das aufs dichteste besetzt ist mit quaddelartigen, bis annähernd fünfpfennigstückgroßen Erhebungen, die teils livid-rot, namentlich an ihrer Peripherie einen dunkler roten Farbenton aufweisen, teils ein mehr gelbes nekrotisches Zentrum darbieten. An einzelnen ist die Oberhaut durch eine etwas rötliche Flüssigkeit leicht blasig abgehoben, an anderen fehlt die Oberhaut, und namentlich diese zeigen das nekrotische Zentrum. Noch andere endlich sind



oberflächlich verschorft. Die Sektionsdiagnose (Nr. 784/1913) lautete: Ekthyma gangraenosum, Hydrocephalus, Rhachitis levis, Bronchopneumonia multiplex, Diphtheria faucium et laryng. Erosiones haemorrhagicae ventriculi.

Bakteriologisch wurde in den Hautherden durch Kultur b.p. rein gewonnen. Im Rachenabstrich fanden sich Diphtheriebazillen neben b.p. In den bronchopneumonischen Lungenherden: Diphtheriebazillen, b.p. und Staphylokokken.

Mikroskopische Untersuchung der Haut: Es findet sich nur ein kleiner, wenig tiefer Nekroseherd, der sich, abgesehen von der geringeren Tiefe, bis zu der er in die Subcutis eindringt, in seinen histologischen Einzelheiten vollkommen mit dem unter 3. beschriebenen deckt. Der von Bazillen beschlagnah te Arterienast liegt etwas seitlich zu dem Krankheitsherd und läßt Muscularis und Intima vollkommen intakt erscheinen. Das Fettgewebe ist kaum in Mitleidenschaft gezogen; auch die strotzende Füllung der Kapillaren in der Nachbarschaft, besonders im Bereich des Papillarkörpers, tritt hier nur wenig in die Erscheinung. Ebenso fehlen thrombotische und arteriitische Veränderungen.

Über die Lokalisation des Exanthems vermag ich hier leider nichts auszusagen. Dieses war im übrigen so charakteristisch, daß seine richtige Beurteilung bei der Sektion nicht die geringsten Schwierigkeiten bot. Histologisch handelte es sich um einen Schulfall. Auch das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung der erkrankten Haut war eindeutig. Interessant ist, daß auch bei der schweren spezifischen Rachenerkrankung neben Diphtheriebazillen P.B. beteiligt waren, die dann mit dem spezifischen Erreger bis in die Lungenherde vorgedrungen sind. Für den Ablauf der Diphtherie sind derartige Mischinfektionen sicher nicht gleichgültig, und es müßte bei der Analyse jedes einzelnen letal verlaufenen Diphtheriefalles die Frage der Mischinfektionen viel eingehender berücksichtigt werden, als das, nach meiner Kenntnis der Literatur über den Gegenstand, gemeinhin geschieht.

Fall 6.

Bei diesem, einen $^1/_2$jährigen Knaben betreffenden Fall verfüge ich nur über das Resultat der mikroskopischen Untersuchung eines erkrankten Hautstückes und über den bakteriologischen Befund des Leichenblutes und der erkrankten Haut. Die anatomische Diagnose (Sektion Nr. 1047/1913) lautete: Bronchopneumonia multiplex. Ekthyma gangraenosum, Otitis media.



Aus den Hautherden wurde b.p. in Reinkultur, aus dem Herzblut Streptococcus pyogenes in Reinkultur gezüchtet.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigt sich, daß der in der Haut gelegene kleine Nekroseherd am Übergang der P. retic. cut. ins subkutane Gewebe sitzt und durch eine noch intakte Cutisschicht von der, ihrer Oberhaut beraubten, Hautoberfläche getrennt ist. An einem Seitenrande des Herdes sieht man einen größeren, in bezug auf Wandungen und Inhalt normalen Arterienast, diesen bereits in der normalen Umgebung gelegen. Dagegen findet sich ziemlich genau in der Mitte des eigentlichen Nekroseherdes ein der Hautoberfläche parallel verlaufendes Gefäß mit noch wohlerhaltenem Endothel, in seinen äußeren Wandschichten aber nicht genau gegen die Umgebung abgrenzbar und in diesem Bezirk von zahlreichen, wenn auch nicht zu dichten Schwärmen vereinigten, Bazillen okkupiert, die sich auch in die unmittelbare Nachbarschaft des Gefäßchens, besonders nach einer Seite hin, verfolgen lassen. Außerdem besteht hier ein kleines Extravasat innerhalb des nekrotischen Bindegewebes, in dem man sonst nur noch einige schollige Kernmassen wahrnimmt.

Fall 7.

Das 8monatige Mädchen E. V. wurde am 6. VIII. 1913 wegen Keuchhustens aufgenommen und ging, nachdem am 12. IX. zahlreiche große Blasen, besonders reichlich auf der Bauchhaut, aufgetreten waren, aus deren Inhalt sich P.-Bazillen in Reinkultur züchten ließen, am 14. VIII. zugrunde. Die Sektion (Nr. 1806/1913) zeigte bei der stark abgemagerten Leiche des 82 cm langen Mädchens die Haut des Rückens, des Bauches, der Brust, des Nackens und der rechten Achselhöhle bedeckt mit zahlreichen, teils isolierten, teils konfluierenden, blauroten, flachhügeligen Erhabenheiten von annähernd Zehnpfennigstückgröße, umgeben von einem roten Hof. Im Zentrum einzelner eine umschriebene Nekrose. An anderen ist die Oberhaut blasig abgehoben, an anderen fehlt sie, so daß entsprechend große, flache, graue Substanzverluste bestehen. Auf dem Durchschnitt ist das Hautgewebe trocken, schmutzig gelb. Nirgends findet sich Eiter. Die Veränderung greift bis zu $^1/_2$ cm in die Tiefe. Die anatomische Diagnose lautet: Ekthyma gangraenosum, Rhachitis. Abszedierende Herde in der rechten Lunge.

Bakteriologisch: Aus dem Blaseninhalt und den Hautnekrosen werden P.-Bazillen in Reinkultur gezüchtet; aus dem Lungenherd b.p. + Staphylokokken.



Mikroskopischer Befund an einem Krankheitsherd der Haut: Das exzidierte Hautstück zeigt eine noch fast völlig unveränderte Oberhaut. Nur die eigentliche Hornschicht ist gelöst, und der Zusammenhang zwischen Oberhaut und Papillarkörper etwas gelockert. Dagegen ist die ganze Cutis, und zwar in einer, den Bezirk, in dem die Oberhaut gelockert ist, nach beiden Seiten überschreitenden Ausdehnung nekrotisch. Nur die Haarbälge und Knäueldrüsen mit ihren Ausführungsgängen zeigen völlig normales Verhalten. Das schöne Blau ihrer dunkelgefärbten Kerne hebt sich gegen das schmutzig verwaschen-blaue Kolorit des toten Bindegewebes sehr scharf ab. Der Prozeß erstreckt sich bis an das subkutane Fettgewebe. Etwa an der Grenze von mittlerem und unterem Drittel der nekrotischen P. retic. cut. sieht man einen, teils schräg oder längs, teils tangential getroffenen Arterienast, dessen schmutzig-blauer Saum, der Adventitia entsprechend, einen wenig dichten Schwarm von Bazillen erkennen läßt. Dieser ist auch in die Muscularis eingedrungen, fehlt dagegen im Lumen, in dem man zahlreiche, durch Fibrin zusammengehaltene, einkernige, weiße Elemente, aber nichts von Leukozyten antrifft. Auch die begleitende Vene ist mit solchen vollgepfropft. Nirgends Blutextravasate. Das Unterhautfettgewebe ist in der, unmittelbar an die nekrotische Cutis angrenzenden Schicht sehr zellreich, aber frei von Infiltrationsherden und nirgends nekrotisch.

Die P.-Erkrankung der Haut ist, wie aus der Krankengeschichte ersichtlich, 2 Tage ante mortem aufgetreten und durch die bakteriologische Untersuchung des Blaseninhaltes richtig als solche erkannt worden. Die histologische, nach der Sektion vorgenommene Untersuchung eines kranken Hautstückes, an dem es nicht zur Blasenbildung gekommen war, hat die klinische Diagnose durchaus bestätigt. Der Prozeß hat hier die ganze Dicke der Haut betroffen. Nirgends ist nur eine Spur von Leukozyteninfiltration vorhanden; wie auch schon makroskopisch an Durchschnitten durch die Krankheitsherde bei der Sektion festgestellt wurde, daß von der Schnittfläche keinerlei Eiter austrat. Wie in den bisher vorstehend mitgeteilten Fällen handelte es sich auch hier um ein schwächliches, durch Keuchhusten sehr heruntergekommenes Kind. Die Ausdehnung der Hauterkrankung erstreckte sich über den ganzen Rumpf und den Nacken, war also eine ungewöhnlich große und hat den Tod des Kindes unter allen Umständen beschleunigt. Dazu kam noch das Auftreten von Krankheitsherden i ı Unterlappen der rechten Lunge, bei deren Entstehung der b.p. gleichfalls eine Rolle spielte, wenn er auch nicht allein dafür verantwortlich zu machen war. Es ließ sich das schon nach dem makroskopischen Verhalten der fluktuierenden, Eiter enthaltenden Herde mit

einiger Sicherheit voraussagen, da Eiter in den auf alleinige Rechnung des P. zu setzenden Lungenherden nicht angetroffen wird. Sie bieten vielmehr einen rein haemorrhagischen oder haemorrhagisch-nekrotischen Charakter. Die bakteriologische Untersuchung der Lungenherde ergab in unserem Falle neben b.p. auch pyogene Staphylokokken und erklärte so das mikroskopische Aussehen derselben in befriedigender Weise. Über die Ursache der ungewöhnlich starken Verbreitung der P.-Erkrankung auf der Haut lassen sich nicht einmal Vermutungen aufstellen, weder in diesem noch in anderen ähnlichen Fällen. Denn das sei hier schon bemerkt, daß wir über das ektogene Vorkommen des P.-Bacillus noch keineswegs genügend orientiert sind. Solange das aber nicht der Fall ist, wird auch die Prophylaxe der durch den b.p. verursachten, namentlich das Kindesalter so gefährdenden Organerkrankung im Argen liegen.

Fall 8.

Frau G., 58 Jahre alt, wurde am 22. I. 1915 wegen schwerer Zuckerruhr, mit einem Zuckergehalt des Urins von 8·4 Prozent, bei gleichzeitiger Anwesenheit von Azeton und Azetessigsäure im Harn, aufgenommen. Am 28. I. wurden wegen Klagen über Stechen in der Brust Prießnitzsche Umschläge verordnet, und am 3. II. bemerkt die Krankengeschichte, daß sich im Bereich des Prießnitzschen Umschlages eine Reihe kleiner Eiterpusteln gebildet hat. „Daneben zeigten sich stark gerötete Infiltrate der Haut." — 4. II. Die Infiltrate am Rumpf zeigen heute im Zentrum einen gelben Punkt mit hämorrhagischem Saum. Beim Einschneiden ergibt sich, daß es sich nicht um flüssigen Eiter, sondern um einen nekrotisierenden Prozeß handelt (P.-Infektion?). Coma. Große Atmung. Tod.

Sektion (Nr. 257/1915). Die anatomische Diagnose lautete: Fettherz. Arteriosklerose. Renes diabetici. Ekthyma gangraenosum.

Über den Befund an der Haut führe ich folgendes an: Auf der Haut der Brust und des oberen Abdomen finden sich bei der 166 cm langen Leiche der mageren Frau bis zu zehnpfennigstückgroße, derbe, blaurote, flach erhabene Knoten mit nekrotischem Zentrum. Einer der größten Knoten sitzt dicht unterhalb der welken Mamilla, mehrere andere in der näheren und weiteren Umgebung dieser. Auf dem Durchschnitt zeigt sich, daß Haut und Unterhautgewebe, dem Knoten entsprechend, nekrotisch und in einer den Umfang der Knoten an der Oberfläche übertreffenden Ausdehnung mißfarben gelbgrau erscheint.

Bakteriologisch wird durch Kultur aus den Hautinfiltraten b.p. in Reinkultur gewonnen.



Ich habe in diesem Falle von einer histologischen Untersuchung der Hautherde Abstand genommen, weil der bakteriologische Befund die bereits klinisch, wenn auch mit einem gewissen Vorbehalt, gestellte Diagnose auf P.-Erkrankung der Haut bestätigt hatte, und von einer histologischen Prüfung weiterer Aufschluß nicht zu erwarten war.

Das Bemerkenswerte des Falles liegt einmal darin, daß es sich hier um ein erwachsenes Individuum handelt, und ferner, daß die Hauterkrankung hier mit Sicherheit als ektogen, im Anschluß an mehrtägige Applikation von Prießnitzschen Umschlägen entstanden, auf die Reichweite derselben beschränkt, anzusehen ist. Hier muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß entweder an der Haut der zuckerkranken Patientin P.-Keime gehaftet haben, oder daß sie in dem zu Umschlägen verwendeten Wasser vorhanden waren und auf der durch das Grundleiden disponierten Haut eine günstige Entwicklungsstätte fanden. Welche von diesen beiden Annahmen zutrifft, bleibt unentschieden; aber daß unter Prießnitzschen Umschlägen Ekthyma gangraenosum entstehen kann, wird durch diese Beobachtung fast mit der Schärfe eines Experimentes bewiesen. Inwieweit dabei die Erkrankung der Frau an Diabetes disponierend gewirkt hat, sei dahingestellt.

Fall 9.

Über den Krankheitsverlauf bei dem 2jährigen, am 23. IV. 1916 aufgenommenen Knaben liegen erwähnenswerte Daten nicht vor. Seine Aufnahme erfolgte wegen Scharlachs, nach dessen Überstehen er an Masern und schließlich an Diphtherie erkrankte. Er ging am 4. VI. zugrunde. Die Sektion (Nr. 1027/1916) des 80 cm langen Knaben ergab auf dem Rücken, außer sehr ausgedehnten Totenflecken, zahlreiche, etwa erbsengroße, leicht erhabene, derbe, hellrote Erhebungen, die von einem livid roten Hof umgeben sind; ähnliche auch an der Haut des Brustkorbes. Auf dem Durchschnitt zeigen sie eine zentrale, gelbe, nekrotische Partie; nur in einzelnen ganz wenig eiterartigen Inhalt. Die anatomische Diagnose lautete: Ekthyma gangraenosum. Diphtheria laryng. necrotic. Lymphadenitis abscedens submaxillaris.

Mikroskopischer Hautbefund: Der untersuchte Hautherd zeigt die Oberhaut zwar in allen Schichten vorhanden, aber diese weisen mangelhafte Kernfärbung auf. In der Cutis maximale Erweiterung und strotzende Füllung der Kapillaren und Präkapillaren bis in den Papillarkörper hinein. In letzterem auch herdweise Extravasate. Die P. retic. erscheint auffallend locker und zeichnet sich stellenweise durch reichlichere Anwesenheit kleiner einkerniger Zellen aus. Nirgends größere Zellherde. Die

Bindegewebsfasern in den tieferen Schichten der P. retic. sind schmutzig rot (Pappenheims panoptische Färbung). Am Übergang in das subkutane Fettgewebe trifft man einen größeren Arterienast, dessen adventitielle Wandschicht aufs dichteste von dünnen Bazillen besetzt ist. Die inneren Wandschichten sind frei. Die strotzende Füllung der ungewöhnlich weiten venösen Gefäßchen findet sich insbesondere auch in der Nachbarschaft des eigentlichen Krankheitsherdes und zwar auch in den tiefer gelegenen Partien des Unterhautfettgewebes. Hier ist in einem Arterienästchen ein wandständiger Fibrin-Leukozyten-Thrombus entstanden, während das noch freie Lumen mit roten Blutzellen angefüllt ist.

Wenn hier auch die bakteriologische Identifizierung der im Schnitt nachgewiesenen Bazillen als P.-Bazillen fehlt, so kann doch nach dem makroskopischen Aussehen der Krankheitsherde an der Haut und vor allem nach dem histologischen Befund, insbesondere nach der als pathognomonisch zu bezeichnenden Lokalisation der Bazillen in den äußeren Gefäßwandschichten, an der Echtheit der Bakterien als P.-Bazillen nicht gezweifelt werden. Die reaktiven Erscheinungen um den nekrotischen Herd sind sehr kräftig und markieren sich in einer erheblichen Hyperämie und stellenweiser Extravasatbildung. Als direkte Wirkung der in dem Krankheitsherd angesiedelten Bazillen ist, ähnlich wie in dem hier unter 3. angeführten Falle, die wandständige Thrombosierung eines, außerhalb der eigentlichen Krankheitszone verlaufenden, Arterienastes anzusehen.

Fall 10.

Das mit rhachitischen Erscheinungen aufgenommene 10monatige Mädchen W. G. machte zwischen dem 25. April und 27. Juni 1916 eine schwere Bronchitis durch, erholte sich aber und erkrankte am letztgenannten Tage an Masern. Am 2. Juli Erscheinungen einer Infiltration des rechten Oberlappens, die sich am 7. Juli löst, wonach Durchfälle schleimig-blutigen Charakters auftreten. Am 9. Juli wird an der Haut der vorderen Brustwand, rechts vom Sternum, in der Höhe des 4. Rippenknorpels, eine etwa pfennigstückgroße Blase mit trübem Inhalt festgestellt; am 10. Juli auch an der seitlichen Thoraxwand in der hinteren Axillarlinie rechts zwei kleine Bläschen. 11. Juli: Aus dem Blaseninhalt der Effloreszenz an der Brust wird P. in Reinkultur gezüchtet. Das obere und untere Augenlid links stark geschwollen, Bulbus intakt. An der Conjunctiva des Oberlides eine kleine nekrotische Stelle. Am 13. Juli im Stuhl bakteriologisch Colibazillen. Der Herd an der vorderen Brustwand hat an Ausdehnung zugenommen und beginnt hämorrhagisch zu werden. 15. Juli: Auch die vordere Fläche des linken oberen Augenlides erscheint nekrotisch.



Aus dem Konjunktivalsack P. in Reinkultur. Über beiden Unterlappen pneumonische Infiltration. Täglich sechs bis acht schleimig-blutige Stühle. Am 19. Juli Tod.

Sektion (Nr. 1277/1916): 70 cm lange Leiche eines mageren Mädchens. Die Augenlider des linken Auges nahe dem Lidrand geschwollen, sugilliert, die Oberhaut z. T. in Fetzen abgezogen. Die Conjunctiva palpebr. um die Lidränder stark verdickt, nekrotisch. Der nekrotische Prozeß nimmt die ganze Breite des Oberlides ein und geht an den Augenwinkeln vom oberen auf das untere Lid über. Conjunctiva bulbi o. B. Linke Hornhaut diffus rauchig getrübt. Auf der Haut über dem Sternum im Bereich des 4. bis 5. Rippenknorpels ein fast 4 cm im Durchmesser haltender, halbkugeliger, mit einem leicht wallartigen Rande gegen die Umgebung abgegrenzter, hämorrhagisch-nekrotischer Herd, der an seiner Oberfläche größtenteils exkoriiert und von einem schwarzen Schorf bedeckt ist. Zwei etwas kleinere, sonst analoge, an der rechten seitlichen Thoraxwand, der eine 2 cm unterhalb des Schulterblattwinkels 4: 3 cm, der andere, 2: 2·5 cm messend, unmittelbar davor gelegen. Die Herde durchsetzen die ganze Dicke der Haut und Subcutis und reichen bis an die dünne, blaßrote Muskulatur, die seitlichen greifen sogar auf diese über.

Von dem übrigen Sektionsbefund sei folgendes hervorgehoben: Die Schleimhaut des weichen Gaumens, namentlich an seiner Hinterfläche, und die der hinteren Rachenwand ist mißfarben grau, ebenso die Schleimhaut des Kehlkopfeingangs und der Luftröhre. Die Schleimhaut des Mastdarms zeigt einen etwas fester haftenden kleienartigen Belag, der sich mit abnehmender Intensität bis in die Gegend der Flex. col. sin. erstreckt.

Bakteriologischer Befund: Die mit Herzblut beschickten Platten sind übersät mit b.p. in Reinkultur. Abstriche von der hinteren Rachenwand liefern gleichfalls b.p. in Reinkultur.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Stück der erkrankten hinteren Rachenwand verwendet. Es zeigt sich die Schleimhaut in ihrer ganzen Dicke nekrotisch, ohne jede Spur von Kernfärbung. Auch der Teil eines bis an die Schleimhaut heranreichenden Schleimdrüsenkörpers ist in die Nekrose einbezogen, wenngleich es gelingt, hier noch die Konturen einzelner Acini zu erkennen. Das Gros der Schleimdrüsen ist indes gut erhalten, und hier fallen, neben den, mit einem niederen Epithelbelag mit kleinen, gut gefärbten Kernen versehenen Acini, andere durch eine auffallend dunkle Blaufärbung ihrer Wand auf. Bei Betrachtung mit starker Vergrößerung stellt sich heraus, daß hier das Epithel entweder ganz fehlt, oder daß die zu klumpigen, schmutzigblau gefärbten Massen umgewandelten Zellen, miteinander verschmolzen, der Acinuswand an-



liegen und dadurch die stärkere Blaufärbung veranlassen (Färbung mit polychromem Methylenblau). Dazu kommt, daß das Innere dieser Acini mit feinsten Bazillen mehr oder weniger prall angefüllt ist. Es sind immer nur einzelne Acini des Drüsenkörpers, welche diese Veränderungen zeigen. An anderen Schnitten fehlt in allen Acini das Epithel vollständig. Statt dessen sitzen der dünnen Wand dichtere und lockerere Schwärme feinster Bazillen auf. Da, wo man auf dem Schnitt die den Drüsenkörper versorgenden Blutgefäße trifft, sieht man auch in dem sie umhüllenden Bindegewebe Bazillen, wenn auch nicht in der ausgesprochen perivaskulären Anordnung und nicht entfernt in der Massenhaftigkeit wie in den Drüsenacini. Exsudative Vorgänge fehlen. An der Oberfläche der nekrotischen Schleimhaut finden sich keine Bazillen.

Wir haben es hier mit einer ungewöhnlich schweren P.-Erkrankung der Haut und verschiedener Schleimhäute zu tun. Der Fall war klinisch bereits vollkommen richtig erkannt. Die aus dem Blaseninhalt der an der Haut befindlichen Krankheitsherde und die aus Konjunktivalsekret angelegten Kulturen hatten ausschließlich P.-Bazillen zutage gefördert. An der Haut ist es diesmal weniger die große Zahl der aufgetretenen Herde, als deren ungewöhnliche Größe und Tiefe, welche die Erkrankung zu einer besonders schweren stempeln. Hat doch die Affektion nicht nur die Haut und das Unterhautgewebe in ihrer ganzen Dicke betroffen, sondern sogar auf die Körpermuskulatur übergegriffen.

In zweiter Linie sind es zwei räumlich weit voneinander getrennte Schleimhautbezirke, an denen der b.p. sehr deletär gewirkt hat, einmal die Conjunctiva des linken Auges und ferner die Schleimhaut des Rachens. An ersterer war bereits durch die klinisch-bakteriologische Untersuchung die Erkrankung als durch den b.p. herbeigeführt festgestellt worden. Von einer anatomischen Untersuchung der erkrankten Augenlider, die, soweit die makroskopische Betrachtung einen Schluß zuließ, am Oberlid dessen ganze Dicke betraf, mußte aus kosmetischen Gründen Abstand genommen werden. Ein wie gefährlicher Schädling der b.p. für das Auge ist, darüber liegen genügend Beobachtungen vor, die sich in der bekannten Axenfeldschen „Bakteriologie des Auges" (S. 280) zusammengestellt finden. Es wird darin auch auf die starke Fernwirkung der Toxine des b.p. hingewiesen, „indem von einem umschriebenen Glaskörperabszeß aus durch die Wirkung des diffundierenden Giftes bereits das volle Bild der Panophthalmie entstehen kann".

Zu sehr interessanten Befunden hat die mikroskopische Untersuchung eines Stückes der erkrankten Rachenschleimhaut geführt. Sie hat uns darüber belehrt, daß hier, abgesehen von der mehr in den Hintergrund



tretenden perivaskulären Anhäufung der Bazillen, diese sich hauptsächlich im Innern der Drüsenacini angesiedelt und dort zu einer Abtötung des Epithels Anlaß gegeben haben. Die Rachenaffektion im vorliegenden Falle unterschied sich schon makroskopisch sehr wesentlich von den früher von mir beschriebenen, besonders von dem in dieser Zeitschrift (unter Fall 7) publizierten. Dort handelte es sich um echte Herdläsionen, während wir hier eine mehr flächenhafte, diffuse Erkrankung vor uns haben. Dementsprechend ist auch die Art, in der sich die Bakterien in dem Gewebe festgesetzt haben, eine abweichende: bei jenen auf die Gefäßwände und ihre unmittelbare Umgebung beschränkt, hier in den Drüsenacini lokalisiert. Man konnte schon aus der Art, wie der bakteriologische Befund herbeigeführt worden war, erschließen, daß die Bazillen in den tieferen Schleimhautschichten zu finden sein mußten, denn ich hatte die Schleimhautoberfläche zunächst mit glühendem Messer abgesengt, die verschorften Stellen abgekratzt und erst von der sich dann präsentierenden Schicht Gewebe entnommen und auf die Platte übertragen, auf der die P.-Bazillen in geradezu enormer Menge sich entwickelten. Das Mikroskop hat dann Aufschluß über den Aufenthaltsort der Bazillen im Gewebe gebracht. Dieser macht es verständlich, daß die einmal in der Schleimhaut sich festsetzenden Bazillen auch nur schwer zu entfernen sein werden, denn bis zu dieser Tiefe dringen äußerlich applizierte Medikamente nicht vor. Es ist ja bekannt, um ein anderes Beispiel anzuführen, wie außerordentlich schwierig es ist, den Erreger des blauen Eiters aus Wundhöhlen dauernd zu bannen. Die Ursache hierfür ist m. E. bisher nicht ergründet, und es bleibt eine dankenswerte Aufgabe, einmal histologisch die Wandungen solcher Wundhöhlen zu untersuchen und festzustellen, bis zu welcher Tiefe die Bazillen diese durchsetzen. Vielleicht gewinnt man dann auch Fingerzeige für eine erfolgreiche Bekämpfung der in Wundhöhlen eingenisteten P.-Bazillen.

Es lag ja nun nahe, anzunehmen, daß auch die blutig-schleimigen Durchfälle, an denen die kleine Patientin litt, mit einem Eindringen des b.p. in den Darm zusammenhingen. Indes hat die klinisch-bakteriologische Untersuchung der Stühle nur Colibazillen ergeben, und auch die histologische Untersuchung verschiedener, dem Mastdarm entnommener Stücke hat keinen Anhalt dafür gewährt, daß der b.p. als Erreger der erwähnten Durchfälle anzusehen ist. Jedenfalls muß bei Bewertung des Befundes von P.-Bazillen in blutig-schleimigen Entleerungen von Kindern oder Erwachsenen zunächst noch einige Vorsicht bewahrt werden, bis uns anatomische Untersuchungen darüber belehrt haben, daß in solchen Fällen auch mikroskopisch das Eindringen des b.p. in die Darmwand und die Art seiner Lokalisation in dieser festgestellt worden ist.



Fall 11.

Der am 22. VI. 1916 wegen Masern aufgenommene 14monatige Knabe M. ging am 8. VIII. 1916 unter meningitischen Erscheinungen zugrunde. Am Todestage wurde in der linken Achselhöhle ein flaches „Hämatom" festgestellt. Aus dem Sektionsbefund (Nr. 1361/1916) erwähne ich folgendes: In der linken Achselhöhle findet sich eine 6: 2: 3 cm messende, brei'e, unscharf begrenzte Hautinfiltration, die sich gut 1 cm tief in die Subcutis hinein erstreckt und auf dem Durchschnitt kleine nekrotische Herde erkennen läßt. Die weichen Häute über beiden Großhirnhemisphären sind eitrig infiltriert, besonders über dem Stirn- und Scheitellappen, ebenso an der basalen Fläche des Kleinhirns.

Bakteriologisch: Mit dem meningealen Eiter beschickte Agarplatten bleiben steril, während auf einer Blutagarplatte sich feine, tautropfenartige Kolonien nachweisen lassen, die als aus Influenzabazillen bestehend erkannt werden.

Mikroskopische Untersuchung der Haut: An mikroskopischen Schnitten eines 2 cm langen, zur Untersuchung herausgeschnittenen Hautstückes erkennt man mit bloßem Auge drei durch intaktes Gewebe voneinander getrennte Herde (Pappenheims panoptische Färbung) mit dunklem, blauem Zentrum und deutlichem, fleckig-hämorrhagischem Hof. Die Herde liegen an der Grenze von P. retic. cut. und subkutanem Fettgewebe. Die blaue Färbung ist bedingt durch das schmutzigblaue Kolorit des Bindegewebes, das wie durchtränkt von einer blau gefärbten Substanz erscheint. In dieser trübblauen Zone heben sich zwei getrennt voneinander verlaufende Gefäße ab, deren Wandungen dunkelblau umsäumt sind. Diese Säume erweisen sich bei starker Vergrößerung als dichtstehende Schwärme kleinster, schlanker Bazillen, welche auch den weiteren Verlauf der Gefäße begleiten. An einem der Stämmchen ist es zu einer Auseinanderdrängung der Wandschichten durch zelliges Material gekommen, so daß das Lumen erheblich eingeengt ist. An dem zweiten, in gleicher Weise umsäumten, ungefähr gleich großen Gefäß fehlt diese Veränderung. Am unteren Umfang des Herdes sitzt ein, die eben genannten um ein Vielfaches an Umfang übertreffendes Gefäß, das durch einen Leukozyten-Fibrin-Thrombus völlig verschlossen ist, ohne daß seine Wandungen Bazillenansiedelungen erkennen lassen. Im Bereich dieses, außerhalb des großen Herdes, auf dem Schnitt getroffenen Gefäßes ist es an einer Stelle zu einer stärkeren intraparietalen, aus Leukozyten und Detritus bestehenden Exsudatbildung gekommen. Die an die Peripherie des Herdes grenzende Umgebung ist von geradezu massigen Extravasaten eingenommen, die,



wenn auch nicht in ununterbrochenem Zusammenhang, die Subcutis und Cutis bis in den Papillarkörper hinein durchsetzen. In den tieferen Schichten der Subcutis, mehr als 1 cm unterhalb der Hautoberfläche, ist das Bindegewebe trübödematös. Die fixen Gewebselemente stellenweise geschwollen und vermehrt. Die Oberhaut hat gar nicht gelitten, und auch der Papillarkörper erscheint, abgesehen von dem in ihm befindlichen Extravasat und von dem etwas stärkeren Hervortreten der fixen Gewebselemente vollkommen intakt. Haarbälge und Knäueldrüsen im Bereiche der Krankheitsherde wohl erhalten.

Der klinisch, und auch bei der Sektion, seiner Ätiologie nach dunkle Fall hat durch die bakteriologische und mikroskopische Untersuchung völlige Aufklärung erfahren. Schon der makroskopische Sektionsbefund gab zunächst Aufschluß über die klinisch beobachteten meningitischen Erscheinungen, aber erst die Aussaat des meningealen Eiters auf Blutagar gewährte einen Einblick in die Art des Krankheitserregers. Schon das Sterilbleiben der gewöhnlichen Agarplatten mußte den Verdacht nahelegen, daß es sich um eine hämophile Bakterienart handele, und die Untersuchung der Blutagarplatte lehrte dann einwandsfrei, daß man es mit Influenzabazillen zu tun hatte. Völlig rätselhaft blieb dagegen die, klinisch als Hämatom gedeutete, Erkrankung der Haut in der linken Achselhöhle. Daß ein solches tatsächlich nicht vorlag, zeigte ein in den fraglichen Hautbezirk gemachter Einschnitt. Aber erst die mikroskopische Untersuchung brachte doch völligen Aufschluß über den Charakter des vorliegenden Prozesses. Der Nachweis der streng in den Gefäßwandungen gelagerten schlanken Bazillen genügte, auch ohne daß hier durch Kultur eine Identifizierung erfolgt war, für die Deutung der Bazillen als P.-Bazillen. Gerade diese Lokalisation setzt uns auf Grund unserer bisherigen, an einem großen Material gewonnenen Erfahrungen in den Stand, mit aller Sicherheit derartige Bazillen als P.-Bazillen zu erklären. Dazu kommt die weitere histologische Übereinstimmung, wie sie vor allem in der Nekrose des, von dem durch Bakterien okkupierten Gefäß versorgten, Cutisbezirk gegeben ist. Das Mikroskop hat aber weiter gezeigt, daß hier eine besonders schwere Schädigung des Hautgewebes vorlag, was in dem Bestehen sehr ausgedehnter Extravasate zum Ausdruck gelangte. Dieser Befund macht es verständlich, daß klinisch die Erkrankung als Hämatom gedeutet worden ist. Zuwege gebracht ist dieses Symptom wohl durch die sehr erhebliche Alteration von zwei verschiedenen Gefäßstämmchen, über die ich bei Schilderung des mikroskopischen Befundes berichtet habe. Es handelt sich dabei einmal um echte arteriitische Veränderungen und weiter um thrombotische Prozesse (vgl. auch Fall 3 in dieser Zeitschrift). So wird



es verständlich, daß es, speziell im Gebiete der entzündlich infiltrierten Gefäßwand, auch zum Austritt von roten Blutzellen und zu einer weitreichenden Überschwemmung des Gewebes mit diesen gekommen ist. Das Mikroskop hat uns endlich auch darüber aufgeklärt, daß der, klinisch als einheitlicher imponierende, Krankheitsbezirk sich aus einer Gruppe kleinerer, dicht nebeneinander gelegener, man kann sagen konfluierter, Herdchen zusammengesetzt hat. Gerade das isolierte Auftreten eines, noch dazu ungewöhnlich großen, Herdes war es, was zu diagnostischen Irrtümern Anlaß gab. Ein vital vorgenommener Einschnitt und die Übertragung von den Schnitträndern abgekratzten Materials auf Agar würde sofort auf die richtige Fährte gelenkt haben.

Fall 12.

Der $^1/_2$jährige Knabe H. gelangte am 26. VIII. 1916 wegen Keuchhustens und Nasendiphtherie zur Aufnahme. Nachdem er sich von diesen beiden Erkrankungen erholt hatte, erkrankte er am 12. I. 1917 an Masern und starb am 2. II. 1917; in den letzten Lebenstagen waren dem Kinde Prießnitzsche Umschläge verordnet worden, und es hatten sich auf der Haut des Brustkorbes zahlreiche, klinisch als Ekthyma gangraenosum gedeutete, durch den bakteriologischen Nachweis von b.p. in Reinkultur als diese Hauterkrankung sichergestellte Effloreszenzen entwickelt.

Die Sektion (Nr. 261/1917) der 64 cm langen Leiche des mageren Knaben zeigte auf der Haut des Brustkorbes eine große Anzahl miteinander konfluierender, bis markstückgroßer Herde, über denen die Oberhaut teils blasig abgehoben ist, teils völlig fehlt. Sie sind umgeben von roten Säumen und zeigen an vielen Stellen ein nekrotisches Zentrum; an anderen ist die Haut pergamentartig trocken, an noch anderen nässend. An der Hinterfläche des Thorax ist die Zahl der Herde eine geringere. ... Im Unterlappen der linken Lunge, annähernd in der Mitte zwischen seiner Spitze und Basis, nahe dem Hilus, findet sich ein etwas über erbsengroßer, bis an die Oberfläche heranreichender, ziemlich derber, fast käsig trockener Herd, von einem gut millimeterbreiten hämorrhagischen Saume umgeben. Die Pleura dieses Lappens, in dessen unterer Hälfte, ist durch punktförmige Hämorrhagien rot gesprenkelt. In der rechten Lunge uncharakteristische Herde. ... Auf der Oberfläche der normal großen linken Niere sieht man im Bereich des konvexen Randes, übergreifend auf die hintere Fläche, 2 cm oberhalb des unteren Pols, drei, durch ihre schmutzigbraune Farbe sich markierende Vorwölbungen, denen entsprechend auf dem Durchschnitt, hier auf die Markkegel beschränkt, an hämorrhagische Infarkte erinnernde, nicht die ganze Breite und Länge der Markkegel ein-

nehmende schmutzigrote Herde kenntlich sind, von denen jeder einzelne ein mehr gelb gefärbtes, streifiges Zentrum zeigt. Das übrige Nierengewebe bietet nichts Bemerkenswertes, abgesehen von einer gewissen Blässe der Rinde.

Mikroskopischer Befund: a) der Lunge. Der makroskopisch graugelbliche Herd setzt sich zusammen aus einer Gruppe von Alveolen, von denen einzelne ein, hauptsächlich aus Leukozyten bestehendes Exsudat enthalten, während andere mit einer schmutzig-dunkelblauen Masse (Färbung mit polychromem Methylenblau) gefüllt sind, die aus einzelnen Fibrinfäden, Chromatinbröckeln, Kernschollen, und in der Hauptsache aus ziemlich homogenem, geronnenem Material besteht. Diese, einen größeren Komplex bildende, Alveolengruppe reicht von einem sie zentralwärts begrenzenden Arterienast bis an die Pleura heran. Dieser Arterienast läßt insbesondere da, wo er längs getroffen ist, eine Masse feinster Bazillen zwischen Media und Adventitia, die letztere durchsetzend, erkennen. Die eine Wand weist einen schmalen, wandständigen Leukozytenbelag auf, mit dem ein das Lumen durchziehendes Fibrinnetz in Verbindung steht, zwischen dessen Maschen rote Blutzellen angehäuft sind. Der das Gefäß umgebende Lymphraum ist teils mit Leukozyten vollgepfropft, z. T. enthält er eine ähnlich schmutzigblau gefärbte, körnig homogene Masse, wie sie in einzelnen Alveolen vorhanden war. In den im Bereich des Herdes sichtbaren Bronchien finden sich zahlreiche Leukozyten. In der Umgebung des Herdes pralle Füllung der in ihrer Wand unveränderten Gefäße.

b) der Niere. Entsprechend dem mit bloßem Auge erkennbaren gelben Zentrum findet sich bei mikroskopischer Betrachtung ein vollkommen nekrotischer Bezirk, innerhalb dessen man nur Chromatinbröckel und Trümmer mit den Resten von geraden Harnkanälchen sieht, denen indes jede Spur von Epithelbelag fehlt. Diese nekrotische Zone ist allerseits umgeben von aufs prallste gefüllten Kapillaren; diese Füllung ist im Mark geradezu strotzend und läßt sich unter allmählicher Abnahme durch die ganze Dicke der Rinde bis an die Oberfläche der Niere verfolgen. In der Rinde ist es, besonders in den der Grenzschicht nahen Kanälchen zu einer sehr erheblichen intertubulären zelligen Infiltration gekommen, so daß die eigentliche Nierenstruktur nahezu vollständig verdeckt ist. Den Mittelpunkt aller dieser Veränderungen bildet ein größerer Arterienast, am tiefsten Ende einer Bertinischen Säule gelegen, dessen Adventitia aufs dichteste von feinen Bazillen eingenommen ist, und der, bei übrigens intakter Wand, in seinem Lumen neben zahlreichen, der Innenwand angelagerten Leukozyten, im Zentrum mit solchen untermischte rote Blut-



zellen enthält. Wo das Harnkanälchenepithel der Rinde in dem Erkrankungsgebiet noch kenntlich ist, erscheint es größtenteils kernlos und schollig. In einzelnen Henleschen Schleifen gelingt der Nachweis von Bazillenzylindern. Das an den Krankheitsherd angrenzende Parenchym erscheint vollkommen intakt.

Während die P.-Erkrankung der Haut klinisch richtig gewürdigt und bakteriologisch sichergestellt war, hatten sich die bei der Sektion an der Lunge und Niere nachgewiesenen Veränderungen der Erkennung am Krankenbett entzogen. Über die Deutung des Befundes an der linken Niere herrschte bei mir keinerlei Zweifel; deckte er sich doch vollständig mit den, in meiner ersten Arbeit[1] veröffentlichten, bei zwei früheren Fällen gesehenen Veränderungen bis in alle Einzelheiten, und die von mir gestellte anatomische Diagnose lautete demgemäß auf Ekthyma gangraenosum und P.-Erkrankung der linken Niere. Gewißheit brachte allerdings auch hier erst das Mikroskop, das dann aber auch in histologischer Beziehung eine absolute Übereinstimmung mit den damaligen Feststellungen ergab. Ich habe, in Voraussicht dieses Ergebnisses und mit Rücksicht auf die Erhaltung des so wertvollen Präparates für die Institutsammlung, von einer bakteriologischen Untersuchung der Krankheitsherde bewußt Abstand genommen. Aber durch diese Unterlassung ist eine Lücke in der Beweisführung, daß hier eine P.-Erkrankung der Niere vorliegt, nicht geschaffen. Die Lokalisation der Bazillen an der Arterienwand und die damit zusammenhängende, in einer Nekrose des Gewebes bestehende Schädigung des Nierenparenchyms, die pralle, reaktive Gefäßfüllung sind so charakteristisch, daß ein anderer Krankheitserreger als der P.-Bacillus gar nicht in Frage kommen kann. Auch die in einzelnen Schleifendurchschnitten gefundenen Bazillenzylinder habe ich in einem meiner früheren Fälle beobachtet und auf die Wichtigkeit dieses Vorkommnisses hingewiesen.

Etwas anders lagen die Dinge bei dem kleinen Herd in der Lunge. Seine Deutung war makroskopisch nicht über alle Zweifel erhaben. Auch hier mußte ich von einer bakteriologischen Untersuchung Abstand nehmen, da ich die eine Hälfte für mikroskopische Zwecke brauchte, die andere als Sammlungspräparat konservieren wollte, aber auch hier hat das Mikroskop ganz eindeutige Ergebnisse geliefert. Die Ansiedelung der Bazillen in der Wand eines etwas größeren Arterienastes ist es, welches die Diagnose, daß wir es mit P.-Bazillen zu tun haben, mit aller Sicherheit stellen läßt. Eine mikroskopisch erkennbare Schädigung dieses Gefäßastes hat nicht stattgefunden. Trotzdem ist es zu wandständiger Leukozyten-

[1] Virchows *Archiv*.



ansammlung und zu Fibrinausscheidungen im Lumen gekommen; Beweis genug, daß die Blutströmung ungünstig beeinflussende Momente an der scheinbar intakten Gefäßwand bestanden haben.

Für den vorliegenden Fall kann nun mit aller Bestimmtheit behauptet werden, daß, wenigstens an einem Organ, die Infektion mit P.-Bazillen auf hämatogenem Wege entstanden ist, nämlich an der Niere. Eine andere Möglichkeit des Eindringens der Krankheitserreger in dieses Organ ist für den vorliegenden Fall nicht vorhanden. Als sehr wahrscheinlich hat man diesen Infektionsmodus auch für den kleinen Lungenherd zu betrachten, da bei Fehlen von Schleimhautveränderungen am Schlund und den gröberen Luftwegen ein Eindringen durch Aspiration ausgeschlossen erscheint. Die Invasionspforte ist m. E. in diesem Fall in der Haut zu suchen, auf der sich, ganz ähnlich wie in dem unter 8. mitgeteilten Falle, unter der Applikation des Prießnitzschen Umschlages die Ekthymaeffloreszenzen in ungewöhnlich großer Zahl entwickelt haben. Während es dort die, möglicherweise durch das konstitutionelle Grundleiden (Diabetes), besonders disponiert gemachte Haut war, welche der Ansiedelung der P.-Bazillen Vorschub leistete, besaß die Haut hier wahrscheinlich durch die vorangegangenen Masern eine gewissermaßen lokale Disposition für das Haften dieses Krankheitserregers, der sich genau an die von dem Prießnitzschen Umschlage bedeckt gewesenen Hautbezirke gehalten hat. So ist gerade dieser Fall bis in alle Einzelheiten seiner Genese nach als aufgeklärt anzusehen.

Fall 13.

Ein letzter Fall betrifft ein 1jähriges, am 4. XI. 1916 aufgenommenes Mädchen, das zunächst Masern durchmachte, nach deren Ablauf sich rechtsseitiges Ohrlaufen einstellte, das, mit Unterbrechungen und zeitweiligem Nachlaß der Eiterungen, bis Mitte Februar anhielt. Am 25. II. 1917 erneuter Ohrausfluß. Am 26. II. stellten sich plötzlich meningitische Erscheinungen ein, denen das Kind am 27. II. erlag. Der bei der Lumbalpunktion gewonnene Liquor war trübe und enthielt sehr viel Leuko- und Lymphozyten. Er soll bakteriologisch bei Aussaat auf Traubenzuckeragar steril gewesen sein.

Die Sektion (Nr. 512/1917) ergab folgenden Befund: Schädeldach mit erhaltener großer Fontanelle. . . . Die weichen Häute an der Basis der Stirnlappen und über der Spitze beider Schläfenlappen zeigen zahlreiche punktförmige Blutaustritte. Hier sind die Meningen etwas trübe und blutreich. Auch an der Konvexität des Stirnhirns, nahe dem scharfen Rande der Hemisphären, beiderseits einzelne kleine Extra-



vasate und etwas sulziges Ödem. . . . Auf der Schleimhaut des Coecum in der Umgebung der Einmündung des Wurmfortsatzes sitzen neun bis linsengroße, aus einem speckig gelblichen Zentrum bestehende und einen tiefen, roten, schmalen peripheren Saum aufweisende Herde. . . . In beiden Paukenhöhlen sulziges Exsudat. . . . An der hinteren Rachenwand bis zum Übergang in die Speiseröhre mehrfache fleckigrote bis linsengroße Stellen, deren einzelne einen grauen, schleierartigen, fest haftenden Belag zeigen. Am ausgesprochensten sind die Veränderungen in beiden Sin. pyrif. Hier ist die Schleimhaut schmutziggrau, und der Prozeß greift kontinuierlich auf die Seitenränder des Kehldeckels über, ebenso wie auf den Überzug an der Spitze des linken Gießbeckenknorpels, dessen Schleimhaut, ebenso wie die des rechten, diffus gerötet und ödematös ist. Auch die Schleimhaut an der Vorderfläche der Gießbeckenknorpel ist bis zur Spitze der Stimmfortsätze erkrankt. Die Hinterfläche des weichen Gaumens zeigt neben fleckiger Rötung winzig kleine graue Flecke. Kehlkopfinneres und Luftröhre sind frei.

Bakteriologisch: Aus einem Herd des Coecum P. in Reinkultur. Aus der Belag zeigenden hinteren Rachenwand enorme Mengen b.p. in Reinkultur. Aus der Ödemflüssigkeit der Hirnhäute 11 Colonien von b.p. Keine anderen Bakterien.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein Stück der hinteren Rachenwand so herausgeschnitten, daß man den Übergang einer als grau bezeichneten Stelle in die normale, noch etwas stärker gerötete Umgebung traf. Dabei zeigte sich, daß das Oberflächenepithel in seinem ganzen Bereiche fehlte, und daß die im Strat. propr. der Schleimhaut gelegenen Venen auffallend weit sind. Eine der in der obersten Schleimhaut gelegenen Schleimdrüsen, an der man noch Konturen von Acini deutlich erkennen kann, befindet sich im Zustande der Nekrose. Es ist dabei an einer Stelle anscheinend durch Konfluenz mehrerer benachbarter Drüsenbläschen zur Bildung eines etwas größeren Hohlraumes gekommen. In diesem sieht man neben einer Gruppe wohlerhaltener Kerne Schwärme feinster Bazillen. In dem gleichen Schnitte finden sich in einiger Entfernung von dieser Drüse drei andere, in jeder Beziehung wohlerhaltene, von denen namentlich die, der erkrankten Drüse zunächst gelegene an einer Seite von einem etwas größeren Arterienast begleitet ist. Dieser erscheint schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrößerung in seinen äußeren Wandschichten blau umsäumt (Färbung mit polychromem Methylenblau). Dieser Saum löst sich bei Anwendung stärkerer Vergrößerung in eine dichte Ansammlung feinster Bazillen auf. Auch an zahlreichen, zwischen den intakten Drüsenkörpern verlaufenden feinen Venenstämmchen



bietet die äußere Wandschicht ein ganz ähnliches Verhalten. Wo die Gefäße etwas näher zusammenliegen, konfluieren die sie als Mantel umgebenden Bakterienmassen, erreichen übrigens nirgends das Gefäßlumen, wenn sie auch stellenweise bis an das noch erhaltene Endothel vordringen. Auch in den Wandungen der unterhalb der Muskulatur verlaufenden Gefäßästchen gelingt der Nachweis der Bakteriensäume. Die Muskulatur selbst ist durchaus intakt.

Der Fall bot der anatomischen Beurteilung allerhand Schwierigkeiten. Die klinische, mit einem Fragezeichen versehene Diagnose: Meningitis ex otit. erfuhr insofern eine Bestätigung, als an verschiedenen Stellen der Hirnoberfläche eine Trübung der Meningen und an manchen Bezirken ein ausgesprochen trübes Ödem derselben bestand. Sehr ungewöhnlich waren die z. T. recht dicht stehenden, allerfeinsten, punktförmigen Extravasate; alles Befunde, die zum Bilde einer durch die gewöhnlichen Entzündungserreger verursachten Meningitis gar nicht recht paßten. Der otogene Ursprung der Hirnhautaffektion ließ sich ohne weiteres von der Hand weisen, schon durch die eigenartige Lokalisation, die hier hauptsächlich die Stirnlappen betraf und sonst nur auf die Spitze der Schläfenlappen beschränkt war. Die Paukenhöhlen enthielten kein eitriges, sondern ein etwas sulziges Exsudat. Der Knochen war vollkommen intakt. Die Ätiologie der Hirnhautentzündung mußte also zunächst als unklar bezeichnet werden. Auch die an den Rachenorganen festgestellten Veränderungen brachten den Fall dem Verständnis nicht näher. Erst die eigenartigen Herde in der Coecumschleimhaut ließen bei mir, in Erinnerung an ganz ähnliche Veränderungen auf der Magenschleimhaut, den Verdacht aufkommen, daß hier der b.p. für die in ihrem Exterieur so verschiedenartigen Organläsionen als Krankheitserreger in Betracht kommen könnte. Wie berechtigt diese Annahme war, hat die bakteriologische Untersuchung ergeben, die ganz eindeutige und übereinstimmende Ergebnisse zutage förderte.

Danach dürfte die Genese des Falles so zu deuten sein, daß als Eintrittspforte für den b.p. die Rachenschleimhaut anzusehen ist. In dieser ist es einmal, ganz ähnlich wie in dem hier unter 10. angeführten Falle, zur Nekrose einer Schleimdrüse durch direkte Invasion der Bazillen in die den Drüsenkörper zusammensetzenden Acini gekommen, und andererseits haben sich die Erreger, wie sonst, an ihrer Prädilektionsstelle, in den Wandungen von Arterien und Venen, niedergelassen und so zu den im wesentlichen als Schleimhautnekrosen zu bezeichnenden Veränderungen geführt.

Ob die im Coecum konstatierten Krankheitsherde auf hämatogenem Wege entstanden oder als Effekt verschluckter und dorthin gelangter



P.B. anzusehen sind, ist m. E. nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Es würde das auch dann nicht möglich sein, wenn durch bakteriologische Untersuchungen des Leichenblutes in diesem die Anwesenheit von P.-Bazillen nachgewiesen worden wäre.

Anders liegen die Dinge bei der Erkrankung der Meningen. Da eine Fortleitung eines Entzündungsprozesses vom Ohr nicht in Frage kam, kann m. E. die Affektion der Hirnhäute nur als auf metastatischem, i. e. hämatogenem Wege entstanden anzusehen sein. Für diese Annahme spricht insbesondere auch die Multiplizität der Entzündungsherde an den weichen Häuten. Leider habe ich verabsäumt, von den erkrankten Hirnbezirken herrührendes Material für die anatomische Untersuchung zu entnehmen, was ich um so lebhafter bedauere, als die Gelegenheit dazu, nach meiner Erfahrung, nur außerordentlich selten geboten ist. Es ist der erste Fall einer derartigen, hämatogen durch den b.p. verursachten Meningitis, dem ich in meiner sich dauernd auf ein großes Material stützenden anatomischen Laufbahn begegnet bin. Die Zahl der in der trüben Ödemflüssigkeit vorhandenen b.p. war eine sehr geringe. Obwohl ich einige Ösen auf die Platten verimpft habe, entwickelten sich doch nur elf Kolonien, so daß es zweifelhaft erscheint, ob der histologische Nachweis der Krankheitserreger im Schnitt überhaupt gelungen wäre.

Auf das eigenartige anatomische Bild habe ich schon hingewiesen. Es waren vor allem die so zahlreichen kleinsten, punktförmigen Blutherde, welche dem Befunde an den sonst nur leicht getrübten und stellenweise etwas ödematösen Meningen ein besonderes Gepräge verliehen. Daß der b.p. als Erreger eitriger Meningitiden, die vom Ohr aus fortgeleitet werden, in Betracht kommt, ist bekannt und zuerst durch Kossel erwiesen worden. Immerhin sind auch diese rein eitrigen, auf ausschließliche Infektion durch den b.p. zurückzuführenden, otogenen Meningitiden nicht häufig. Über metastatische Entzündungen der Meningen durch den Bacillus wissen wir aber bisher kaum etwas, und auch von diesem Gesichtspunkte aus kommt dem vorstehenden Falle eine besondere Bedeutung zu.

Ich reihe hier noch zwei ausschließlich klinische Beobachtungen an, welche die pathogenen Eigenschaften des b.p. für den Menschen nach zwei Richtungen hin in interessanter Weise zu illustrieren imstande sind. Die eine betrifft eine 46jährige Arztfrau S., der am 6. VI. 1912 wegen eines rechtsseitigen Nierensteines dieser durch Pyelotomie entfernt worden war. Das Heraushebeln der freigelegten Niere aus ihrem Lager war sehr schwierig, der Stein wurde durch eine kleine Schnittwunde des Nierenbeckens extrahiert, diese sorgfältig vernäht, die Niere reponiert, und ein

Nr.	Jahr	Alter	Geschlecht	Erkran			
				der Haut	der Schleim		
					der Verdauungswege		
					Rachen	Magen	Darm
1	1895	12 Tg.	♂	—	3 punktförmige stecknadelkopfgroße Herde	Gruppen von stecknadelkopfgroß. Nekroseh.	—
2	1899	8 W.	♀	—	—	—	—
3	1905	5 M.	♀	—	—	—	—
4	1905	9 M.	♂	Ekthyma ggr.	—	—	—
5	1906	7 M.	♂	—	—	Schleimh.-Nekr.	—
6	1909	30 J.	♀	—	—	—	Multiple Nekroseherde im Dickdarm
7	1910	17 J.	♂	Ekthyma ggr.	—	Zahlreiche kleine Nekrosen mit hämorrh. Hof	—
8	1910	10 W.	♀	—	—		—
9	1911	$4^1/_2$ M.	♀	Ekthyma ggr.	—	—	—
10	1911	9 M.		„	—	—	—
11	1911	23 J.	♀	—	Nekr. Herde an d. Hinterfläche des weich. Gaumens	—	—
12	1911	$1^3/_4$ J.	♀	Ekthyma ggr.	—	—	—
13	1911	3 W.	♀	—	—	Sehr schwere ausgedehnte Nekrose der Magenschleimh.	Kleine Nekroseherdchen in Peyerschen Plaques
14	1912	16 J.	♀	—	—	—	—
15	1912	5 M.	♀	Ekthyma ggr.	—	—	—
16	1912	8 M.	♂	„	—	—	—
17	1912	9 M.	♂	„	—	—	—
18	1913	$1^1/_2$ J.	♂	„	—	—	—
19	1913	$1^1/_2$ J.	♂	„	—	—	—
20	1913	8 M.	♀	„	—	—	—
21	1915	58 J.	♀	„	—	—	—
22	1916		♂	„	—	—	—
23	1916	$1^1/_2$ J.	♂	„	Schleimh.-Nekr. am Rachen	—	—
24	1916	14 M.	♂	„	—	—	—
25	1917	6 M.	♂	„	—	—	—
26	1917	$1^1/_2$ J.	♀	—	Nekroseherde auf der Rachenschleimhaut	—	Nekroseherde am Coecum

ungen					
äute					Veröffentlicht in:
der Atmungsorgane		des Auges	der Niere	des Gehirns	
Kehlkopf und Luftröhre	Lunge				
—	—	—	—	—	Virchows Archiv Band CLXXXIII.
—	—	—	Infarktartige Herde	—	
—	Hämorrhag. entzündliche Herde	—	Infarktartige Herde in der linken Niere	—	
—	—	—	—	—	diese Zeitschrift, Band LXXII.
—	—	—	—	—	
Zwisch. Kehldecken u. Bifurkation ausgedehnte Nekroseh.	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
3 große Nekr.-Herde oberh. d. Bifurkation	—	—	—	—	
	—	—	—	—	
Linsengroßes Geschwür auf der Schleimh. d. rechten Gießbeckenknorpels	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	
—	—	Schwere Nekrose an der Lidbindehaut	—	—	
—	—	—	—	—	
—	Nekroseherd in einer Lunge		Infarktartige Herde in einer Niere	—	
—	—	—	—	Trübes Ödem und multiple kleinste Blutung. in den weich. Häuten	

dünnes Drainrohr nach dem Nierenbecken hin gelegt. Die vor der Operation normale Temperatur bewegte sich danach, vor allem abends, dauernd um 38° und stieg vom 21. an erheblich höher, erreichte am 22. VI. 40°. Der Fieberstatus wurde stark remittierend. Da außerdem, vom 4. Tage post operationem an, täglich bis zu einem Liter Urin durch die Wunde entleert wurde, sich auch das Allgemeinbefinden der Niere der Patientin verschlechterte, wurde, mit Rücksicht auf das anhaltend remittierende Fieber, die Niere am 27. VI. entfernt. Im Laufe der nächsten 6 Tage fiel die Temperatur ab, und die Patientin wurde am 26. VII. fast geheilt entlassen.

Die am Tage der Operation meinem Institut mit der Diagnose „Fistula renalis, Nephrektomie" übersandte Niere bot folgenden Befund: Sie mißt 10: 5: 3 cm und ist bereits aufgeschnitten. Die Kapsel ist schwer abzuziehen, z. T. nur unter Lösung des Parenchyms. Im übrigen ist die Oberfläche glatt, rötlichgrau, und enthält zahlreiche feinste Abszesse mit gerötetem Hof. Die Rinde ist normal breit, quillt nicht vor, die Markkegel sind hellrot. In einigen von ihnen finden sich streifige Abszesse. Im Nierenbecken stecknadelkopfgroße Blutungen und starke Gefäßinjektion.

Bakteriologisch wurde aus den Abszeßchen b.p. in Reinkultur gewonnen.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurde ein abszeßenthaltendes Nierenstück herausgeschnitten und an diesem, an in verschiedener Weise gefärbten Schnitten, folgendes festgestellt: Entsprechend dem makroskopischen Befunde sieht man mikroskopisch, in Rinde wie Mark, zahlreiche zellige Infiltrationsherde, die, in der Rinde ausschließlich aus einkernigen Zellen bestehend, teils um die Glomeruli, teils um die gewundenen Kanälchen gelegen, diese vielfach stark auseinander drängen, an anderen Stellen die Rindenstruktur verdeckend. Ein größeres Abszeßchen liegt in der Basis eines Markkegels. Es setzt sich zusammen aus zahlreichen mononukleären, spärlichen polynukleären Zellen und sehr vielen Chromatinbröckeln. Hämorrhagische Beimengungen fehlen. Von diesem zelligen Material heben sich zwei, räumlich voneinander getrennte, dunkler blau gefärbte kleine Herdchen ab, die sich bei Betrachtung mit Immersion in dichte Ansammlungen von feinen Bazillen auflösen. Diese liegen in präformierten Räumen, bezüglich deren sich soviel aussagen läßt, daß sie nichts mit Harnkanälchen zu tun haben. Es macht am ehesten den Eindruck, als wenn es sich um feine Lymphspalten handelt, wofür die stellenweise netzartige Anordnung der Kanälchen zu sprechen scheint. Die im Schnitt getroffenen Gefäße sind vollkommen intakt, ebenso wie das von Abszeßchen freie Nierengewebe.



Die Deutung des Falles stößt auf keinerlei Schwierigkeiten. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es an der pyelotomierten Niere zu einer sekundären P.-Infektion gekommen ist, die zu multipler Abszeßbildung in der Niere geführt und dadurch zu der langanhaltenden Temperatursteigerung sowie der damit zusammenhängenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens Anlaß gegeben haben. Nach der Entfernung der, eine Brutstätte für den b.p. bildenden Niere erfolgte ziemlich rasch die Abfieberung und allmähliche Genesung der Patientin. Unter der großen Zahl abszeßhaltiger, von mir untersuchter Nieren ist es der einzige Fall, in dem es mir gelungen ist, den b.p. als alleinigen Krankheitserreger nachzuweisen. Es ist sehr wohl möglich, daß von anderen ähnliche Befunde erhoben worden sind, aber unter allen Umständen gehören sie zu den seltenen Vorkommnissen. Der Fall lehrt, von wie ernsten Folgen die Invasion der b.p. in ein verwundetes Organ sein kann, und ist für mich ein Beweis dafür, daß seinem Eindringen in Wunden eine Bedeutung zukommt, die viel ernster zu nehmen ist, als das gemeinhin zu geschehen pflegt. Wenn im allgemeinen sich verhängnisvollere Folgezustände an dieses Ereignis nicht anzuschließen pflegen, so liegt das daran, daß es sich meist um eitrige Weichteilwunden handelt, innerhalb deren man sich, wenn auch schwierig und meist erst nach längerer Zeit, dieses Bacillus erwehren kann. Sehr viel ungünstiger liegen die Dinge, wenn er in Höhlenwunden eindringt, wie nach Empyemoperation, und noch schlimmer, wenn er sich, wie im vorliegenden Falle, in einem inneren Organe, wie der operativ eröffneten Niere, ansiedelt.

Ein sehr lehrreiches Ergebnis hat die mikroskopische Untersuchung zutage gefördert, die gezeigt hat, daß die Art der Ansiedelung des b.p. in der Niere eine durchaus andere war, als bei einer hämatogen infizierten. Die charakteristische Lokalisation der Bazillen in den Gefäß-, besonders den Arterienwandungen, fehlte vollkommen; sie fanden sich vielmehr in Kanälchen, die ich, wie oben geschildert, als Lymphräume aufzufassen geneigt bin. Auch von den, in den drei einschlägigen Fällen von mir beobachteten ganz eigenartigen, infarktähnlichen Nekroseherden im Nierengewebe war keine Rede. Es hatten sich vielmehr in Rinde und Mark, ausschließlich als Abszeßchen imponierende, Herde entwickelt, und diese boten bei der mikroskopischen Untersuchung einen wesentlich anderen Befund als die durch banale Eitererreger oder durch Colibazillen verursachten. Sie setzten sich nämlich so gut wie ausschließlich aus mononukleären Elementen zusammen, denen nur an größeren Herden spärliche Polynukleäre und massenhaft Chromatinbröckel und Kerntrümmer beigemischt waren. Ob hierin etwas ganz Gesetzmäßiges zu erblicken ist, möchte ich bei der einstweilen isoliert gebliebenen Beobachtung nicht

entscheiden. Aber betont werden muß dieser Unterschied unter allen Umständen.

Es bleibt mir noch übrig, über einen letzten, einen 20jährigen Soldaten betreffenden Fall zu berichten, den ich seit dem 18. IX. 1916 auf der mir seit Kriegsbeginn unterstellten Lazarettabteilung (Reservelazarett III) in Behandlung habe.

Der Patient Jan. erkrankte in der Nacht vom 11. auf den 12. IX. 1916 unter Fieber und Stichen in der Brust, und traf, nach vorübergehendem Aufenthalt in Feldlazaretten, am 17. IX. hier ein. Über den Lungen mittelgroßblasige Rasselgeräusche. Am 20. IX. stieg die Temperatur auf 39·2°; Ohnmachtsanfall. — 21. IX. schwankt die Temperatur zwischen 36·4° und 39·7°. — Am 25. IX. Schüttelfrost mit folgendem Temperaturanstieg auf 40·2°. Links hinten unten Stiche; dort geringe Schallverkürzung. Eine am 25., 27. und 29. IX. vorgenommene Blutkultur ergab regelmäßig ein negatives Ergebnis. — Am 29. IX. erfolgt nach drei fieberfreien Tagen Temperaturanstieg auf 40·2°. Links hinten unten Stiche; dort geringe Schallverkürzung, abermals Temperaturanstieg bis 40·3°. An diesem Tage expektorierte Patient 50 ccm gelben, fötiden Eiters. 1. X. abermalige Blutkultur mit dem gleichen negativen Resultat wie vorher. — 2. X. Patient ist fieberfrei, entleert täglich 30 ccm eines dünnflüssigen, eitrigen, sich durch einen eigentümlich faden Geruch auszeichnenden Auswurfs, in dem durch Plattenkultur massenhaft b.p. nachgewiesen werden.

Ich übergehe Einzelheiten der Krankengeschichte und bemerke zusammenfassend, daß sich das Allgemeinbefinden des Patienten außerordentlich gehoben, sich aber sonst in seinem Zustande nichts geändert hat, auch nicht, nachdem von Ende Januar 1917 ab eine Vakzinebehandlung mit dem aus dem Sputum des Patienten gezüchteten P.-Stamme eingeleitet worden war. Er hat im Zeitraum von 2 Monaten im ganzen sechs Injektionen erhalten, ohne daß die katarrhalischen Erscheinungen der Lunge und die Menge des expektorierten Sputums sowie der in diesem enthaltenen P.B. sich auch nur im geringsten geändert hat.

Wir haben hier den gewiß sehr seltenen Fall einer P.-Infektion der Luftwege bei einem Erwachsenen vor uns, bei dem sich unter sehr stürmischen Erscheinungen, nach dem wenig ausgesprochenen objektiven Lungenbefund zu schließen, im linken Unterlappen ein Abszeß entwickelt hatte, der sich 18 Tage nach beginnender Erkrankung spontan p. v. natur. entleerte. Aber zu einer Heilung des Prozesses ist es nicht gekommen, vielmehr besteht noch jetzt, also nach länger als 7 Monaten, die Expektoration eines auffallend dünnflüssigen fötiden Sputums, das nach wie vor P.-Bazillen enthält. Ich bin durch die Eigenart des Geruches dazu ver-



anlaßt worden, auf die Anwesenheit des P. zu fahnden, und das Resultat der bakteriologischen Sputumuntersuchung hat die Richtigkeit meiner Geruchswahrnehmung bestätigt. Auffallend war außerdem die ungewöhnlich dünnflüssige Beschaffenheit des Auswurfs, während die schmutziggelbe Farbe in keiner Weise an die Gegenwart des P. erinnerte; Sicherheit brachte die Aussaat auf Agar- und Drigalskiplatten.

Bemerkenswert ist die Hartnäckigkeit der Erkrankung und ihre therapeutische Unbeeinflußbarkeit. Nach dem, was uns das Mikroskop bei diffusen Erkrankungen der Rachenschleimhaut durch den gleichen Erreger kennen gelehrt hat, kann das nicht auffallend erscheinen. Haben wir doch gesehen, daß sich der b.p. nicht darauf beschränkt, sich auf der Schleimhautoberfläche anzusiedeln, sondern daß er, wenigstens zuweilen, auch in die Schleimdrüsen eindringt und sich an der Innenwand der Acini festsetzt. Wir dürfen danach vielleicht annehmen, daß er auch in der Schleimhaut der Bronchien das gleiche Verhalten an den Tag legt. So wird es verständlich, daß die sich sonst bei der Behandlung katarrhalischer Zustände der Luftwege wirksam erweisenden Medikamente hier versagen. Leider hat auch eine während längerer Zeit angewandte Vakzinetherapie keinerlei Erfolg gehabt.

So verschiedenartig sich das klinische Krankheitsbild der beiden vorstehend erörterten Fälle gestaltet, so sehr sind wir doch berechtigt, sie unter einem gemeinsamen Gesichtspunkte zu betrachten, weil sie ätiologisch einheitlich aufzufassen, beide durch denselben Erreger hervorgerufen und auf ektogene Infektion zurückzuführen sind. Für den zuletzt besprochenen Fall ist das mit Sicherheit dadurch bewiesen, daß zu wiederholten Malen auf der Höhe der Erkrankung vorgenommene bakteriologische Untersuchungen des Blutes dieses konstant als keimfrei erwiesen hatten, während für ersteren der durch die histologische Prüfung der entfernten Niere festgestellte Befund in diesem Sinne zu verwerten, d. h. eine hämatogene Infektion auszuschließen ist. Es ist bewiesen, daß es bei dieser Art des Eindringens des b.p. in die Niere zu ganz charakteristischen, von mir früher und jetzt geschilderten Veränderungen kommt. Wir sind also in der Lage, eine auf dem Blutwege durch den b.p. herbeigeführte herdförmige Nierenerkrankung rein histologisch mit absoluter Sicherheit zu erkennen. Hier lag ein davon ganz abweichendes Bild vor, und der mikroskopische Befund hat uns dieses auch durchaus verständlich gemacht.

Das jetzt vorliegende Tatsachenmaterial gestattet uns, die Reihe der bisher durch den b.p. bekannt gewordenen Erkrankungen in ein gewisses System zu bringen, gewissermaßen eine Pathologie der P.-Erkran-



kungen, wenn dieser Ausdruck gestattet ist, aufzustellen. Ich bin dabei in der Lage, mich auf eine ungewöhnlich große Zahl eigener Beobachtungen zu stützen, die ich in einem Zeitraum von mehr als zwei Dezennien gesammelt habe. Es sind im ganzen 26 Fälle, von denen 4 auf die Jahre 1895 bis 1905, 9 auf die Zeit von 1906 bis 1911 und 13 auf die folgenden Jahre, bis zum Februar 1917, kommen. Davon betreffen 14 Kinder unter 1 Jahre, 7 solche zwischen dem 1. und 2. Lebensjahre. Die folgenden Altersklassen sind gar nicht vertreten. Zwischen 10 und 20 Jahren standen 2, ein 17jähriger Jüngling und ein 16jähriges Mädchen, zwischen dem 20. und 30. Lebensjahre finden sich 2 Frauen, eine 23- und eine 30jährige, endlich noch eine zwischen 50 und 60 Jahren alte Frau. Es kämen also, wenn man die beiden jenseits des 15. Lebensjahres stehenden Personen zu den Erwachsenen rechnet, auf 21 dem frühesten Kindesalter angehörige 5 ältere Personen; rechnet man zu diesem Material das durch andere Autoren bekannt gewordene, auf das ich in meinen beiden früheren Arbeiten, unter kritischer Würdigung der einzelnen Fälle, eingegangen bin, so liefert dieses eine Bestätigung der von allen Forschern hervorgehobenen Tatsache, daß namentlich das Säuglingsalter ein großes Kontingent zu den Erkrankungen durch den b.p. stellt. Aber auf der anderen Seite hat sich doch herausgestellt, daß auch erwachsene Personen diesem Bacillus gegenüber keineswegs immun sind. Freilich wußten wir das bereits durch die Beiträge von Krannhals, vor allem durch die Mitteilung des interessanten, wenn auch bisher vereinzelt gebliebenen, bei einer 51jährigen Frau beobachteten, während länger als eines Jahres verlaufenen Falles von de la Camp und durch die, bei einem 13jährigen, also doch immerhin größeren Knaben konstatierte, unter stürmischen schweren Lungenerscheinungen eingeleitete, tödlich verlaufene Erkrankung, über die Soltmann berichtet hat. Wenn ich nun unter meinen 26 Fällen 5, also 20 Prozent, bei erwachsenen Personen feststellen konnte, so ist damit erwiesen, daß sogar in einer verhältnismäßig großen Zahl von Fällen ältere, dem frühesten Kindesalter entrückte Menschen durch den b.p. infiziert werden können.

Und weiter haben meine Fälle eine Bestätigung der von anderen, nicht am wenigsten von A. v. Wassermann in dem von ihm bearbeiteten Kapitel des b.p. in seinem Handbuch der pathogenen Mikroorganismen betonten Tatsache gebracht, daß es sich fast ausnahmslos um Personen handelt, deren Organismus durch vorangegangene oder noch bestehende andere Erkrankungen in seiner Widerstandsfähigkeit geschwächt ist. Es braucht sich dabei nicht bloß, wie A. v. Wassermann meint, um „andersartige, vorübergehende Infek-



tionen“ zu handeln, denn bei zweien meiner Patienten hatte man es mit nicht von Infektionskrankheiten befallenen Individuen zu tun, sondern einmal (Fall 3, in dieser Zeitschrift) um einen an den Folgeerscheinungen einer schweren Appendicitis behandelten 17jährigen Jüngling, das andere Mal (Fall 9 dieser Mitteilung) um eine an einer schweren Stoffwechselkrankheit (Diabetes) leidende 58jährige Frau.

Bezüglich des Geschlechtes ergibt mein Material ein geringes Überwiegen des weiblichen, indem 14 weiblichen 12 männliche Personen gegenüberstehen; indes sind das sicher Zufälligkeiten, die keine Beachtung verdienen.

Jedenfalls lehrt die Gesamtheit der bisher bekannt gewordenen Fälle, daß der b.p. nicht, wie Justi sich in seiner oben zitierten Arbeit ausdrückt, „im allgemeinen entsprechend seinem saprophytischen Vorkommen im blauen Eiter äußerer Wunden und des Mittelohres als harmlos einzuschätzen ist“. Ich weiche sogar darin von Justi ab, daß eine durch den b.p. verursachte Mittelohreiterung als harmlos anzusehen ist, ebensowenig wie jede andere, durch irgendwelche pyogene Bakterien hervorgerufene eitrige Mittelohrentzündung. Zudem hat Kossel auf die Entstehung von eitriger Meningitis nach einer durch den P. bewirkten Mittelohreiterung aufmerksam gemacht, Grund genug, diese P.-Mittelohreiterung als ein nichts weniger denn gleichgültiges Leiden anzusehen. Aber auch die noch jetzt landläufige Anschauung, daß das Erscheinen des b.p. in Wundhöhlen ein harmloses Ereignis sei, teile ich nicht, möchte vielmehr sehr entschieden dafür eintreten, daß diese Ansicht durch sorgfältige biologisch-serologische Studien derartiger Fälle aufs neue einer gründlichen Revision unterzogen wird. Und zwar bin ich durch Sektionserfahrungen an Fällen mit P.-Wundeiterung zu dieser Auffassung gekommen, ganz abgesehen davon, daß die schon im Jahre 1893 erfolgte Publikation von Krannhals zu einer sehr vorsichtigen Beurteilung derartiger Fälle mahnt. Justi erwähnt ja allerdings, daß der b.p. hin und wieder bei durch Infektion weniger widerstandsfähigen Säuglingen pathogene Eigenschaften erlangt, und daß er auch bei Erwachsenen eine schwere, meist akute, selten chronische, gewöhnlich tödliche, kryptogenetische oder von einer lokalisierten Infektion ausgehende Sepsis hervorrufen kann. Aber ich glaube, daß es auch nicht angängig ist, die Anwesenheit des b.p. im Mittelohreiter, wenn er darin in Reinkultur angetroffen wird, als eine saprophytische zu bezeichnen. Man ist vielmehr dann absolut berechtigt, auch dabei von einer echt pathogenen Wirkung des b.p. zu sprechen.

Was nun die Schädigung des menschlichen Körpers durch den b. p. anlangt, so geht aus meinem Material unzweideutig hervor, daß



kein Organ so häufig betroffen wird, wie die Haut. Unter meinen 26 Fällen ist diese nicht weniger als 16mal befallen, und zwar 14mal ohne Mitbeteiligung eines anderen Organs. In den beiden restierenden Fällen handelte es sich um gleichzeitige Erkrankung des Rachens (Fall 11 dieser Mitteilung), das zweite Mal um ein Mitergriffensein der Lunge (Fall 13 dieser Mitteilung).

Ehe ich zu einer Erörterung der an den inneren Organen anzutreffenden, durch den b.p. bewirkten Veränderungen schreite, sei der häufigsten, und, wie hier hinzugefügt sein mag, klinisch bedeutsamsten Erkrankung der Haut eine etwas eingehendere Besprechung gewidmet. Ich habe das freilich auch schon in meinen beiden früheren, auf den Gegenstand bezüglichen Arbeiten, auf die ich deshalb verweisen möchte, getan, aber einzelne damals nicht berücksichtigte Gesichtspunkte mögen hier doch ihre Erwähnung finden. Zunächst möchte ich in dieser Beziehung bemerken, daß es m. E. nicht zutrifft, wenn die neuesten Bearbeiter des in dem Kolle-Wassermannschen Handbuch dem b.p. gewidmeten Kapitels, Heller und Lepère, die Ansicht äußern (Bd. V, S. 1290): „Es ist verständlich, daß die lokale Infektion durch den b.p. ein allgemeines Charakteristikum, abgesehen vom bakteriologischen Befund, nicht besitzt.“ Für die durch den b.p. verursachten Hautaffektionen darf das Gegenteil behauptet werden. Die seit Kreibich und Hitschmann als Ekthyma gangraenosum bekannte Hauterkrankung ist eine so eigenartige, man kann fast sagen, typische, daß sie der Erkennung keine Schwierigkeiten bietet. Schon die Art der Verbreitung des Exanthems in der Gegend der Achsel und der äußeren Genitalien und um den After herum, sowie an der Innenfläche der Schenkel, spricht zugunsten der Ekthymadiagnose. Ich habe in meiner, in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit „die Gegend vom Nabel abwärts bis zur Mitte der Oberschenkel unter besonderer Bevorzugung der Nachbarschaft des Anus und der äußeren Genitalien und der Achselhöhle“ als Prädilektionsstellen für die Ansiedelung des b.p. an der Haut aufgeführt und kann nach meinen inzwischen wesentlich gewachsenen Erfahrungen die hier genannten Körperregionen als diejenigen bezeichnen, die für den Sitz des Ekthyma gangraenosum besonders in Betracht kommen. Abgesehen von diesen besonders disponierten Stellen können aber auch beliebige andere Partien der Körperoberfläche ergriffen sein, und eine derartige Lokalisation kann dann die richtige Beurteilung der Hauterkrankung etwas erschweren. So lagen die Dinge bei dem[1] ge-

---

[1] *Diese Zeitschrift*, a. a. O. S. 495.

schilderten, einen 17jährigen jungen Mann betreffenden Falle, bei dem die Beugeseite der Arme, beide Brustseiten, vereinzelt auch die Stirn, außer den Oberschenkeln, den Sitz der Hauterkrankung bildeten. Freilich war damals meine Bekanntschaft mit der Hauterkrankung eine noch nicht so weitgehende wie jetzt, sonst wäre es mir vielleicht auch in diesem Falle möglich gewesen, lediglich nach dem makroskopischen Aussehen die richtige Deutung zu geben.

Abgesehen von dem, die bevorzugten Körpergegenden außer acht lassenden, also an etwas ungewöhnlichen Stellen, wie der Stirn und dem Vorderarm, erfolgenden Auftreten der Hauterkrankung ist noch ein anderes Moment zu erwähnen, das die Erkennung erschweren kann, das ist das Bestehen nur eines einzigen Krankheitsherdes auf der Haut, wie ich es unter Fall 11 dieser Arbeit erwähnt habe. Indes, das sind Ausnahmen; in der Regel handelt es sich um multiple, z. T. in Gruppen zusammenstehende, meist nicht über fünf- oder zehnpfennigstückgroße, bisweilen, wie in dem abgebildeten Falle, Markstückgröße überschreitende, beet- oder quaddelartige, bräunlich bis livid rote Erhebungen, an denen es sehr rasch, unter Umständen in wenigen Stunden, zur Abhebung der Oberhaut und damit zur Bildung trüber, häufig sanguinulenten Inhalt führender Blasen kommt. Diese bersten, und wir haben dann ein nässendes Geschwür vor uns, dessen Grund nicht selten eine zentrale, graue oder graugelbe, nekrotische Stelle aufweist. Bleiben die Patienten genügend lange am Leben, dann stößt sich das nekrotische Zentrum ab, und es können so kreisrunde, wie ausgestanzte, scharfrandige, wechselnd tiefe Substanzverluste entstehen, die entweder nur die Haut durchsetzen oder (wie in Fall 10 dieser Mitteilung) sich durch die Subcutis erstrecken und sogar die unterliegende Körpermuskulatur nicht verschonen.

Maßgebend für den Grad des Fortschreitens — darüber haben uns eingehende mikroskopische Untersuchungen belehrt — ist lediglich die Größe und Zahl der von den Krankheitserregern mit Beschlag belegten Hautblutgefäße. Ich habe schon in meinen beiden ersten Arbeiten darauf hingewiesen, daß die Ansiedelung des b.p. in den äußeren Wandschichten der Blutgefäße, speziell der Arterien, etwas für diesen Mikroben durchaus Pathognomonisches ist, und ich benutze die Gelegenheit, hier erneut auszusprechen, daß wir in dem histologischen Nachweis dichter Ansammlungen feinster gramnegativer Stäbchen in der Gefäßwand eines Krankheitsherdes einen Befund besitzen, der uns berechtigt, auch ohne kulturelle Identifizierung der betreffenden Bazillen, die Diagnose auf eine P.-Erkrankung des

Organes, in welchem sich der betreffende Krankheitsherd befindet, zu stellen.

Zu der Größe und Zahl der ergriffenen Gefäße kommt noch ein weiteres Moment. Während bei den meisten von mir untersuchten Fällen, abgesehen von der adventitiellen oder auch die muskulösen Wandschichten betreffenden Durchsetzung mit P.-Bazillen, eine mit dem Mikroskop erkennbare Wanderkrankung nicht vorhanden zu sein pflegt, kommt es einzelne Male auch zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand im Sinne einer Panarteriitis, so daß die Wandschichten durch zellige Elemente auseinander gedrängt und die inneren Wandbestandteile unter Verengerung der Gefäßlichtung gegen diese vorgedrängt werden. Gesellt sich in solchen Fällen noch Verstopfung des, in seiner Weite ohnehin schon beeinträchtigten, Lumens durch Leukozyten- oder Fibrinthromben hinzu, oder finden sich solche in dem in seiner Wand von Bazillen durchsetzten, aber sonst intakten Gefäß, dann steigern sich die Ernährungsstörungen in den erkrankten Hautbezirken (vgl. Fall 3, 4, 5, 9 und 11), und es ist leicht verständlich, daß die Ausdehnung der Hautnekrose in der Fläche und Tiefe wesentlich variieren wird. Dazu kommt endlich, daß wir, abgesehen von der mit der mechanischen Ansiedelung der Bazillen in der Gefäßwand zusammenhängenden direkten Beeinflussung dieser, auch mit einer durch spezifische Stoffwechselprodukte lokal toxisch wirkenden Fähigkeit des b.p. zu rechnen haben. Letztere ist aber möglicherweise eine nicht bei allen Stämmen gleiche, und dieser Faktor kann demnach die Größe der einzelnen Erkrankungsherde an der Haut auch bis zu einem gewissen Grade beeinflussen. Die Einheitlichkeit der Gewebsschädigung, wie sie in der Okkupation der äußeren Wandschichten von Arterien (und Venen) durch den b.p. gegeben ist, und die verschiedene Reaktionsfähigkeit der so von Bazillen besetzten Gefäße, wie sie sich in der Entstehung von Thromben im Lumen der bald in ihrer Wand sonst unveränderten, oder im Sinne einer Arteriitis geschädigten Arterie äußert, erklärt uns in befriedigender Weise alle die Besonderheiten, welche die als Ekthyma gangraenosum bezeichnete Hauterkrankung charakterisieren.

Während sich also, wie ich mich zu zeigen bemühte, die klinische Erscheinungsweise der „Ekthyma gangraenosum" benannten Hauterkrankung ungezwungen aus der histologisch festgestellten Art der Bakterienansiedelung in den Gefäßwandungen und den weiter damit zusammenhängenden Gefäß- und sonstigen Gewebsveränderungen erklärt, ist m. E. eine allgemeine, d. h. für alle Fälle gültige Antwort auf die Frage nach den Bedingungen,



unter denen die genannte Hauterkrankung auftritt, nicht zu geben. Anders ausgedrückt, wir sind nicht in der Lage, in jedem einzelnen Falle zu sagen, ob es sich um eine ektogene oder hämatogene Affektion der Haut handelt.

Justi erklärt in seiner referierenden Arbeit über P.-Erkrankung das Ekthyma gangraenosum als „kennzeichnend für die P.-Sepsis", faßt sie demnach als Ausdruck einer Allgemeininfektion mit P.-Bazillen auf. In dieser Allgemeinheit ist seine Ansicht aber sicher nicht zutreffend. Ich weiß auch nicht, ob Justi zu dieser durch eigene Untersuchungen entsprechender Fälle oder nur durch das Studium der Literatur gelangt ist. Als schlagender Beweis gegen die Justische Anschauung lassen sich aber alle die Fälle anführen, bei denen das, sei es vital, sei es der Leiche entnommene Blut frei von P.-Bazillen gefunden wird. Aber auch ihre Anwesenheit im Blute gestattet nicht ohne weiteres die Annahme einer hämatogenen Entstehung der Hauterkrankung. Es liegt vielmehr auch dann noch die Möglichkeit vor, daß die Infektion des Blutes erst eine sekundäre, von der Haut aus bewirkte, gewesen ist. Wenn man eine große Zahl solcher Fälle gesehen und sich davon überzeugt hat, wie übersät unter Umständen die Hautdecke von Ekthyma-Effloreszenzen ist, dann hat es durchaus nichts Gezwungenes, sich vorzustellen, daß von der Haut aus ein Eindringen der P.-Bazillen in die Säftemasse stattgefunden hat. Auch die Vorliebe, mit der sich die Ekthymaherde an bestimmten, stark schwitzenden oder der Verunreinigung durch Urin und Stuhl ausgesetzten Körpergegenden entwickeln, ist m. E. im Sinne einer ektogenen Entstehung zu verwerten, ebenso wie die in zwei meiner Fälle konstatierte Tatsache ihres Auftretens lediglich im Bereich der von Prießnitzschen Umschlägen bedeckt gewesenen Bezirke des Rumpfes (Fall 9 und 12 dieser Mitteilung). Ich verweise endlich auf den in dieser Zeitschrift (Fall 3) mitgeteilten Fall, bei dem sich die Ekthymaherde an den verschiedensten Stellen des Körpers, einschließlich der Haut des Kopfes, bei einem wegen profuser Eiterung nach operativ behandelter Appendicitis im Wasserbett behandelten 17jährigen Menschen entwickelt haben. Hier liegt es doch durchaus nahe, anzunehmen, daß der P.-Bazillen beherbergende Eiter, mit dem Wasser fortgeschwemmt, auf die durch den Aufenthalt im Wasserbett erweichte Haut eingewirkt hat, und daß die P.-Bazillen durch die gelockerte Epidermis eingedrungen sind und zur Entstehung der Ekthymaherde geführt haben.

An sich berechtigt also im einzelnen Falle die Anwesenheit von Ekthymaherden ganz und gar nicht zu der Diagnose P.-Sepsis, und man wird sich jedesmal sehr genau zu überlegen haben, welche Bedeutung diesem Ex-



anthem zukommt. Ich bin jetzt, nachdem ich eine so große Zahl einschlägiger Fälle gesehen und histologisch wie bakteriologisch im einzelnen genau untersucht habe, immer mehr zu der Überzeugung gelangt, daß wir es bei der Mehrzahl der Fälle von Ekthyma gangraenosum mit einem ektogen entstandenen Leiden zu tun haben, und daß der Bazillenbefund in den Gefäßwandungen von Krankheitsherden in mit der Außenwelt in Beziehung stehenden Organen nicht zu der Annahme einer hämatogenen Entstehung der betreffenden Herde berechtigt.

Trotzdem ist die Prognose der uns beschäftigenden Hauterkrankung so gut wie ausnahmslos eine durchaus schlechte. Denn sie entwickelt sich eigentlich immer bei durch anderweitige Erkrankungen, Infektionskrankheiten, chronische Ernährungsstörungen oder schwere Stoffwechselerkrankungen sehr heruntergekommenen, meist dem Säuglings- oder frühen Kindesalter angehörigen, seltener auch bei älteren Personen, und ihr Auftreten gestattet dann, eine meist letale Vorhersage zu stellen.

Über eine von dem Ekthyma gangraenosum total verschiedene, gleichfalls auf P.-Wirkung zurückzuführende Hauterkrankung hat Lewandowski berichtet. Es traten bei der 60jährigen Frau an der Haut des rechten, drei tuberkulöse Fisteln aufweisenden Unterschenkels zahlreiche flache bis fünfmarkstückgroße, scharf geränderte, von einem schmutzigroten Hof umsäumte Geschwüre auf, aus deren Grund Lewandowski P.-Bazillen züchtete, die, auf andere Hautstellen der Patientin verimpft, die gleichen Geschwüre erzeugten. Da eine histologische Untersuchung der geschwürigen Hautstellen fehlt, lassen sich über die Gründe für die Verschiedenheit des Bildes der geschilderten Hautaffektion von der echten Ekthymaerkrankung nur Vermutungen aufstellen in dem Sinne, daß dabei der Krankheitserreger wohl nicht tief genug in das Hautgewebe eingedrungen ist und sich wahrscheinlich an anderer Stelle angesiedelt hat, als er es bei den Ekthymaherden tut.

Schon in meiner zweiten, in dieser Zeitschrift veröffentlichten Arbeit habe ich mich dahin ausgesprochen, daß „in nahezu gleicher Häufigkeit wie an der Hautdecke die P.-Bazillen an dem Verdauungskanal krankhafte Prozesse auslösen, und daß vom Schlund an abwärts, aber unter unzweifelhafter Bevorzugung des Magens, alle Abschnitte ergriffen werden können“. Nachdem ich in dem inzwischen vergangenen Zeitraum von mehr als 5 Jahren weiteres einschlägiges Material gesammelt habe, kann ich, gestützt auf dieses, die Richtigkeit meiner damaligen Angaben nur bestätigen und bin in der Lage, etwas genauere statistische Daten über die Beteiligung des Magen-Darmtraktes bei Erkrankungen

durch den b.p. zu machen. In der sonstigen P.-Literatur liegt, wenn ich von der schon in meiner ersten Abhandlung über den Gegenstand ausführlich gewürdigten Soltmannschen Publikation absehe, verwertbares Material nicht vor. Ich stütze mich daher bei Erörterung dieses Punktes lediglich auf meine eigenen Beobachtungen. Dabei findet sich der Verdauungskanal im ganzen 11mal erkrankt. Es sind das die in der Tabelle aufgeführten Fälle 1, 11, 23 und 26, in denen Krankheitsherde im Rachen nachgewiesen wurden, Fall 1, 5, 8 und 13, in denen der b.p. die Magenschleimhaut geschädigt hatte, sowie die Fälle 6, 13 und 26, die auch eine Mitbeteiligung des Darmes aufweisen. Nur in 2 Fällen (Tabelle, Fall 11 und 23) war die Affektion auf den Schlund beschränkt, und zwar einmal auf die Hinterfläche des weichen Gaumens (11), der auf einer zu meiner Arbeit in dieser Zeitschrift gehörigen Tafel naturgetreu abgebildet ist, einmal auf die Rachenschleimhaut (23) bei einem auch von Ekthyma gangraenosum befallenen Kinde, während im Falle 11 die Schleimhaut des weichen Gaumens bei der an Typhus verstorbenen Patientin die einzige Manifestation des b.p. darstellte.

Gleich häufig wie der Rachen erwies sich auch der Magen ergriffen (Fälle 1, 5, 8, 13), und zwar handelte es sich in dem zuletzt aufgeführten Falle 13 um eine ungewöhnlich große Ausdehnung des Prozesses, dem in bezug auf Schwere nur der Soltmannsche Fall an die Seite gestellt werden kann. Von diesem Falle (13) befindet sich eine vortreffliche, die In- und Extensität der Magenerkrankung gut illustrierende Abbildung des ganzen Magens auf Tafel VII meiner Arbeit in dieser Zeitschrift. Es trifft also nicht zu, wenn Justi in seiner im Jahre 1915 (i.e. 3 Jahre nach der meinen) erschienenen Arbeit behauptet, „besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß Soltmann mehrere vorzügliche Abbildungen gibt, die einzigen, die bisher in der Literatur von der P.-Erkrankung des Magens vorhanden sind". Ich glaube sogar, daß das meiner Arbeit beigegebene Bild insofern dem Soltmannschen überlegen ist, weil es den ganzen Magen und die Großartigkeit der Verbreitung des Prozesses über einen großen Teil der Mageninnenfläche vor Augen führt, während bei Soltmann nur ein Abschnitt der, wie sich erkennen läßt, auch recht schwer erkrankten Magenwand abgebildet ist.

Im Darm habe ich dreimal durch den b.p. bewirkte Erkrankungen angetroffen, und zwar zweimal im Dickdarm (Tabelle, Fall 6 und 26), einmal in Peyerschen Haufen des Ileum (Fall 13), in dem gleichen Falle, der durch die schwere Mitbeteiligung des Magens ausgezeichnet war.

Die Rachenaffektion tritt entweder in Form kleiner distinkter (Tabelle Fall 1) bzw. etwas größerer, aber gleichfalls scharf konturierter,

gelber Nekroseherde (Tabelle, Fall 11) auf, oder sie führt zu Veränderungen, die mehr an das Aussehen der Rachenschleimhaut bei der Scharlachnekrose erinnern (Tabelle, Fall 23 und 26). Das Mikroskop hat Aufschluß darüber gegeben, worauf die Verschiedenheit dieser makroskopischen Bilder zurückzuführen ist. Während wir es bei den ersterwähnten Veränderungen mit einem Zustande zu tun haben, der in jeder Beziehung dem Ekthyma gangraenosum der Haut entspricht und, wie dieses, ausschließlich mit der dabei konstatierten bazillären Infiltration der Blutgefäße, speziell der Arterien zusammenhängt, tritt dieser Befund bei der zweiten Art der Schleimhauterkrankung in den Hintergrund und ist kombiniert mit einer Invasion der Bazillen in das Innere der in der Schleimhaut liegenden azinösen Drüsen.

Im Magen bin ich nur herdförmigen Schleimhautnekrosen begegnet, die allerdings, wie namentlich in Fall 13 der Tabelle, bisweilen in großer Zahl auftreten und dann durch Konfluenz sich über große Strecken der Schleimhaut ausdehnen können. Daß es sich dabei übrigens nicht bloß um einen, auf die eigentliche Mukosa beschränkten Gewebstod handelt, lehrt schon die in meiner ersten Abhandlung (Virchows Archiv) auf Tafel XII befindliche Abbildung eines solchen nekrotischen Magenherdes. Diese zeigt nämlich, daß außer der Schleimhaut auch die Muscularis mucosae und der größte Teil der unterliegenden Submukosa der Nekrose verfallen ist, und als weiteren sehr bemerkenswerten, auch an den Krankheitsherden anderer Schleimhäute, sowie der Haut fast konstant anzutreffenden Befund die Ausdehnung der Gewebsnekrose in der Submukosa über den die eigentliche Schleimhaut betreffenden nekrotischen Bezirk hinaus. Mit anderen Worten, die tieferen Schichten der Magen-(Darm-) Wand sterben in größerer Ausdehnung ab, als der Oberfläche des nekrotischen Schleimhautbezirkes entspricht. Ich verweise in dieser Beziehung auch auf das einen Ekthymaherd (Fall 20 der Tabelle) und eine Schleimhautnekrose der Luftröhre (Tabelle, Fall 14) reproduzierendes Photogramm, welches die eben geschilderten Verhältnisse mit gleicher Deutlichkeit wie das Magenbild in Virchows Archiv illustriert.

Ganz ähnlich wie am Magen sieht man auch im Darm unter dem Einfluß des b.p. solche herdförmigen Schleimhautnekrosen entstehen, und in dem (unter 26 der Tabelle) aufgeführten Falle waren sie es, die mir den Verdacht einer P.-Erkrankung aufkommen ließen und den bis zur Sektion des Darmes ätiologisch rätselhaften Fall aufhellten. Sie erinnerten mich sofort an den in dieser Zeitschrift (Fall 4) publizierten Fall, wo die makroskopische Deutung der in einem, außerdem tuberkulöse



Geschwüre aufweisenden, Dickdarm gefundenen Herde die allergrößten Schwierigkeiten machte. Aber das Mikroskop brachte völlige Klarheit und, eingedenk der damaligen Befunde, stellte ich dieses Mal sofort die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine P.-Erkrankung des Darmes, die durch den weiteren Gang der (bakteriologischen und histologischen) Untersuchung vollauf bestätigt wurde.

Ich glaube also, daß man diese auf den Schleimhäuten der verschiedenen Abschnitte des Intestinaltraktes auftretenden distinkten Nekroseherde, wenn auch nicht mit gleicher Sicherheit wie das Ekthyma gangraenosum der Haut, so doch mit einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit schon makroskopisch als eine durch den b.p. hervorgerufene Erkrankung wird ansprechen können. Eine definitive Entscheidung wird wahrscheinlich immer nur das Mikroskop und das Kulturverfahren zu bringen vermögen.

Ganz ähnlich wie für die Haut ist auch für diese Schleimhautprozesse die Frage zu erörtern, ob sie als Ausdruck einer septischen Allgemeininfektion anzusehen oder als rein ektogen, durch lokale Ansiedelung des b.p. entstanden aufzufassen sind. Justi bekennt sich uneingeschränkt zu der ersten Annahme. M. E. ist auch hier jeder Fall für sich zu beurteilen. Wichtig wird auch hier der etwaige Nachweis von P.-Bazillen im Blute sein. Fehlen sie in diesem, dann ist eine hämatogene Entstehung ohne weiteres auszuschließen. Wird eine P.-Bakteriämie festgestellt, dann ist die Möglichkeit einer Einschleppung der Bazillen vom Blute aus in die Magen-Darmwand zuzugeben, aber es kann auch dann die Vorstellung nicht ohne weiteres von der Hand gewiesen werden, daß die Krankheitserreger p. v. nat. in den Verdauungskanal und erst sekundär von diesem aus in die Blutbahn eingedrungen sind. Als Beispiel für Erwägungen der letzteren Art führe ich den Fall 5 der Tabelle an, bei dem die Nekroseherde im Magen die einzige Manifestation der P.-Wirkung waren, und bei dem im Blute P.-Bazillen nachgewiesen wurden, während in dem Falle 8 der Tabelle trotz sehr zahlreicher Nekroseherde auf der Magenschleimhaut das Blut keine P.-Bazillen, sondern nur Streptokokken enthielt.

Es kann also die Entscheidung immer nur von Fall zu Fall und unter Berücksichtigung aller, namentlich bei der Sektion festgestellten Nebenumstände getroffen werden. So würde ich also in dem unter Fall 26 der Tabelle aufgeführten Falle die Möglichkeit, daß die Nekroseherde auf der Coecumschleimhaut hämatogenen Ursprunges sind, als berechtigt gelten lassen, weil hier an einem anderen, nicht mit der Außenwelt kommunizierenden Organ, nämlich dem Gehirn, entzündliche, auf das Eindringen

des b.p., das nur von der Blutbahn aus erfolgt sein kann, zurückzuführende Veränderungen angetroffen wurden. Aber als absolut zwingend kann auch hier die oben gegebene Deutung nicht anerkannt, es muß vielmehr die Eventualität zugelassen werden, daß verschluckte und im Coecum haften gebliebene P.-Bazillen die geschilderten Herdnekrosen erzeugt haben.

Das dritte Organsystem, in dem sich der b.p. nicht ungern ansiedelt und zu unter Umständen recht schweren Veränderungen Anlaß gibt, ist der Respirationsapparat. Er kann diesen vom Kehlkopf an abwärts bis in die Lungen hinein befallen. In meinem eigenen Material sind es 5 Fälle, die von dieser Art der Lokalisation des P. Zeugnis ablegen (Fall 6, 14, 16, 3 und 25 der Tabelle). Bei den drei erstgenannten handelte es sich um Herdaffektionen der oberen Luftwege, und zwar einmal (16) um ein kleines Geschwür auf der Schleimhaut des rechten Gießbeckenknorpels, zweimal um nekrotisierende Herde auf der Schleimhaut der Luftröhre (Fall 6 und 14), beide Male bei an Tuberkulose Erkrankten. Die Deutung derselben am Sektionstisch war beide Male nicht gelungen und wird sicher auch fernerhin auf Schwierigkeiten stoßen. Die Herde erscheinen viel weniger charakteristisch und lassen eine P.-Erkrankung viel weniger leicht erkennen, als die am Magen und Darm durch den P.-Bacillus hervorgerufenen Nekrosen, um so weniger leicht, wenn man sie bei an Tuberkulose erkrankten Personen antrifft. Aber mittels des Kulturverfahrens und der histologischen Untersuchung, ja, wenn es wegen der Kleinheit der Herde nicht möglich ist, ersteres anzuwenden, lediglich durch die Befunde am Schnitt, gelingt es mühelos, die richtige Diagnose zu stellen. Als für die makroskopische Erkennung erleichternd kommt die gleichzeitige Anwesenheit von anderen, sicher als P.-Infektion zu deutenden Organerkrankungen in Betracht, wie sie das Ekthyma gangraenosum der Haut z. B. darstellt. Dieses fand sich im Falle 16 und 25 der Tabelle; bei dem ersteren neben der kleinen Ulzeration auf der Schleimhaut eines Gießbeckenknorpels, bei letztem neben einem makroskopisch durchaus uncharakteristischen, wenn auch etwas eigenartig erscheinenden Nekroseherd in einer Lunge. In den beiden Fällen von P.-Erkrankung der Luftröhre war die Haut vollkommen intakt; ebenso wie in dem hämorrhagisch-entzündliche Herde im linken Ober- und Unterlappen aufweisenden Fall 3 der Tabelle. Hier bestand aber gleichzeitig jene. als charakteristisch für eine P.-Erkrankung anzusehende Veränderung einer Niere, auf die ich nachher noch zurückkomme. Die Qualität der Lungenherde bot in den beiden einzigen meiner 26 Fälle, in denen sie bei der Sektion nachgewiesen wurden, keinen für die Annahme einer P.-Infektion sprechenden Anhalt, wenn auch,



wie erwähnt, die in Fall 26 vorhandene umschriebene, als Nekrose imponierende Veränderung in einem Lungenlappen, zumal gleichzeitig eine schwere Ekthymaerkrankung der Haut und die klinische, infarktartige Läsion einer Niere bestand, mich mit der Möglichkeit, daß auch der in der Lunge vorhandene Herd dem Eindringen des P. seine Entstehung verdanken könnte, rechnen ließ. Aber soweit mein eigenes und das in der Literatur hierüber bekannt gewordene Material ein Urteil zuläßt, sind sonst die in der Lunge durch den P. hervorgerufenen entzündlichen Veränderungen makroskopisch ganz uncharakteristisch. Das geht auch aus der bekannten Publikation von M. Wassermann hervor, der bei einer endemischen, durch den P. verursachten Nabelerkrankung unter 11 letal verlaufenen Fällen, bei 8 der Säuglinge, hämorrhagisch-bronchopneumonische Herde in den Lungen konstatierte. Schnittuntersuchungen hat W. freilich nur an Lungen von 2 Fällen vorgenommen und sich, vor allem mit Rücksicht auf den Nachweis der P.-Bazillen im Blute, für eine hämatogene Entstehung der Lungenerkrankung in seinen Fällen ausgesprochen. Diese Schlußfolgerung erscheint durchaus berechtigt, zumal hier, bei dem Fehlen jeglicher anderer, auf eine Schädigung durch den b.p. hinweisender Organveränderungen, der Nabel als einzige Eintrittspforte für den b.p. in Betracht kam. Auffallend in der Wassermannschen Schilderung der Lungenbefunde ist, daß er der von mir regelmäßig auch in Lungenherden angetroffenen eigenartigen Beziehungen der Bazillen zu den Gefäßwandungen, um die herum sie sich als dichte, an Methylenblauschnitten, durch ihre intensiv blaue Färbung auffallende Säume markieren, keine Erwähnung tut. Es wäre sehr interessant, falls im Berliner Pathologischen Institut noch Material von diesen Lungen vorhanden ist, bei einer Nachuntersuchung auf diesen Punkt zu achten.

Sehr auffällig waren die Veränderungen in den Lungen des s. Z. von Soltmann bekanntgegebenen Falles, aber doch auch nicht derart, daß makroskopisch die Diagnose auf eine P.-Infektion hätte gestellt werden können. Hier haben die Lungen den Ort der primären Invasion für den b.p. dargestellt; es kann also der P. ganz unzweifelhaft primär zu einer Erkrankung der Luftwege führen, und ich möchte, zumal mit Rücksicht auf meine eigenen Beobachtungen, das für das bei weitem häufigere Ereignis ansehen.

Als ein in dieser Beziehung sehr lehrreiches Beispiel darf der von mir anhangsweise geschilderte, den Soldaten betreffende Fall von P.-Bronchitis verwertet werden, bei dem es vom Orte des Eindringens, d. h. vom Bronchialbaum aus, obwohl die schweren klinischen Erscheinungen, vor allem das hohe Fieber, eine solche Annahme als sehr naheliegend erscheinen



lassen mußten, niemals zu einer Infektion der Blutbahn gekommen ist. Der Prozeß blieb vielmehr dauernd auf den Ort der Invasion der Krankheitserreger beschränkt. Daß aber von den einmal erkrankten Lungen aus sekundär ein Eindringen des P. in die Blutbahn stattfinden kann, steht ebenso fest, und ich führe als Beleg hierfür den Fall 3 der Tabelle an, bei dem die Sektion im linken Ober- und Unterlappen hämorrhagisch-entzündliche Herde und eine Überschwemmung der Blutbahn mit P.-Bazillen nachwies. Als Ausdruck der letzteren stellte dann gleichfalls die Sektion jene gleich zu besprechende, durchaus typische Durchsetzung einer Niere mit infarktartigen Herden fest. Daß in diesen, mit einer Blutinfektion einhergehenden Fällen von P.-Erkrankung der Lungen die Prognose eine letale ist, dürfte aus dem bis jetzt bekannt gewordenen Material hervorgehen. Daß andererseits bei Ausbleiben einer solchen und bei bestehenden Herderkrankungen der Lunge durch den b.p. relative Genesung möglich ist, ist durch meinen, den jugendlichen Soldaten betreffenden Fall als erwiesen anzusehen. Hier hat sich an die anfangs sehr stürmischen Erscheinungen, nachdem die Entleerung einer größeren Eitermenge auf natürlichem Wege erfolgt war, der Zustand einer chronischen Bronchitis mit dauernder Absonderung eines etwas fötid riechenden Sputums angeschlossen, das P.-Bazillen in großer Menge enthält. Der Prozeß ist also durchaus chronisch geworden, und die Chancen für eine definitive Heilung erscheinen wenig aussichtsreich. Bei dem Fehlen weiterer einschlägiger Beobachtungen dieser Art ist es unmöglich, allgemein gültige Sätze über den Verlauf und Ausgang derartiger P.-Bronchitiden aufzustellen.

Ein Wort noch über hämorrhagisch-bronchopneumonische Herde, namentlich der Lungen von dem Säuglingsalter angehörenden oder diesem nahestehenden Kindern, die ja auch das Hauptkontingent zu den auf Rechnung des P. zu setzenden Organerkrankungen liefern. Man findet sie, wenn ich von den im Verlaufe der Rachen- und Kehlkopfdiphtherie auftretenden, durch Hineingelangen der Diphtheriebazillen in die tieferen Abschnitte des Bronchialbaumes verursachten entzündlichen Herden absehe, meiner Erfahrung nach fast ausschließlich bei ektogenen Staphylokokkeninfektionen der Luftwege, bald nur vereinzelt, bald in größerer Zahl, oft über beide Lungen zerstreut, bisweilen mit zentraler eitriger Einschmelzung, oft aber auch als ganz rein hämorrhagische Bronchopneumonien, die, namentlich wenn sie der Pleura nahe liegen, zu einer Infektion dieser und zu Empyembildung Anlaß geben können. Das letztere Ereignis fehlt, soweit ich sehe, bei P.-Bronchopneumonien. Dagegen scheinen, wenigstens bei den metastatischen



P.-Herden der Lunge, wenn auch nur ausnahmsweise, zentrale Eiterungen vorzukommen. Wenigstens finde ich in dem Fall 2 der M. Wassermannschen Mitteilungen[1] erwähnt, „Lunge mit zahlreichen, bis haselnußgroßen Herden durchsetzt, die weißes, erweichtes Zentrum und einen schwarzen Rand besitzen". In allen anderen Fällen dominierte der hämorrhagische Charakter der Entzündung, und von dem Auftreten von Eiter in den Lungenherden ist nichts erwähnt.

Und das ist ja, was ich in meinen früheren Arbeiten mit Nachdruck betont habe, der Grundcharakter der durch den b.p. hervorgerufenen Herderkrankungen, sie mögen ektogen oder hämatogen entstanden sein, daß Eiterungsprozesse fehlen. Er tötet, unter Entfaltung lokal toxischer Eigenschaften, durch seine Ansiedelung in Gefäß-, speziell Arterienwänden in erster Linie das Gewebe ab, und es kann sich dann im Anschluß an diese Gewebsnekrose sekundär eine demarkierende Eiterung entwickeln, wie man sie namentlich schon in den so charakteristischen Nierenherden beobachten kann. An manchen Organen, so an der Haut, aber namentlich auch an den Lungen und Nieren, bestehen daneben bisweilen hämorrhagische Zustände, und es kann durch Blutextravasate stellenweise zu einer vollkommenen Verdeckung der normalen Gewebsstruktur kommen.

Über das weitere Schicksal der in den Atmungswegen vorkommenden, durch den P. zustande gebrachten Krankheitsherde läßt sich bisher nichts Positives aussagen. Die Möglichkeit einer Rückbildung kann nicht in Abrede gestellt werden. Die an Patienten mit Ekthyma gangraenosum gemachten Beobachtungen lassen insofern einen Analogieschluß zu, als bei ihnen festgestellt werden konnte, daß sich die in der Haut lokalisierten Nekroseherde unter Hinterlassung scharfrandiger, gereinigter Substanzverluste abstoßen. Das einmal gereinigte Geschwür kann, wie jeder Substanzverlust, auf dem Wege der Granulationsbildung ausheilen. Der gleiche Vorgang wird sich also auch an den auf der Trachealschleimhaut sitzenden nekrotischen Stellen abspielen können. Daß es aber hier tatsächlich dazu kommt, ist wenig wahrscheinlich, weil die durch P.-Einwirkung veranlaßten Herderkrankungen, selbst wenn sie ektogener Natur sind, eine durchaus infauste Prognose geben. Die von anderen wie von mir selbst beigebrachten Krankengeschichten legen hierfür ein beredtes Zeugnis ab. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Zusammenarbeit von Klinik und pathologischer Anatomie, vor allem konsequenter bakteriologischer Untersuchungen aller irgendwie suspekter Krankheitsherde im

[1] Virchows *Archiv.* Bd. CLXV. S. 343.



Respirationsapparat, wodurch einzig und allein sicherer Aufschluß über die Beteiligung des b.p. am Zustandekommen von Erkrankungen in diesem Organsystem gewonnen werden kann. Daß die bakteriologische Untersuchung durch die histologische ergänzt werden muß, versteht sich von selbst; ist es doch die letztere gewesen, die uns das Verständnis für die Pathogenese der in den einzelnen Organen unter dem Einfluß der P.-Ansiedelung sich entwickelnden Veränderungen erschlossen hat. In dieser Beziehung will ich auf das Eindringen der P.-Bazillen in die Acini einer Rachenschleimhautdrüse (Fall 23 und 25 der Tabelle) verweisen; Befunde, die in einem gewissen Gegensatz zu dem Verhalten des b.p. gegenüber den Schleimdrüsen der Luftröhre stehen. Denn diese haben sich in beiden von mir untersuchten Fällen (6 und 14 der Tabelle), trotz der beide Male recht ausgedehnten Gewebsnekrosen, refraktär erwiesen. Ich betone das deswegen, weil der von mir durch Monate beobachtete Fall von P.-Bronchitis bei dem Soldaten eine Vorstellung über den Sitz der Krankheitserreger in der Trachealschleimhaut nicht recht aufkommen läßt und die außerordentliche Chronizität des Leidens dadurch schwer zu erklären ist; es sei denn, daß man auch hier an das Bestehen kleiner, an den verschiedenen Stellen des Bronchialbaumes lokalisierter Schleimhautnekrosen denkt. An der Rachenschleimhaut lagen die Verhältnisse in dieser Beziehung insofern anders, als in beiden hier in Betracht kommenden Fällen der nekrotische Prozeß nicht halt machte, ohne freilich den ganzen Körper einer Drüse abzutöten. Es waren vielmehr beide Male nur einzelne Acini ergriffen, andere, bei Erhaltung der Membrana propr., ihres Epithels beraubt, bildeten Brutstätten für P.-Bazillenschwärme. Aus dieser Art der Ansiedelung der Bazillen geht die schwere Beeinflußbarkeit derartiger Krankheitszustände durch lokaltherapeutische Maßnahmen hervor. Wir besitzen kein Mittel, das, ohne die Gewebe selbst zu schädigen, so tief in diese eindringt, um zu den in den weit verzweigten Acini der Rachenschleimdrüsen sitzenden Bazillen gelangen zu können.

Einige Worte noch über die Lokalisation des b.p. auf der Schleimhaut des Auges, wofür mir freilich nur ein einziger Fall zur Seite steht (Fall 23 der Tabelle). Makroskopisch machte die Erkrankung der Konjunktiva, die ich noch bei Lebzeiten des Kindes gesehen habe, vollkommen den Eindruck eines nekrotisierenden, an eine echte Conjunctivitis diphtherica erinnernden Prozesses. Nur die Starrheit der Lider war nicht so intensiv wie bei diesem Leiden. Zudem hatte die Aussaat von Konjunktivalsekret auf eine Agarplatte P.-Bazillen in Reinkultur ergeben, so daß Zweifel über die Ätiologie der Bindehauterkrankung nicht bestehen konnten. Therapeutisch waren alle angewandten Mittel ohne Erfolg. Die Erkrankung

schritt während der nach ihrem Beginn sich noch über eine Woche erstreckenden Lebensdauer des Kindes unaufhaltsam weiter, ohne indes bemerkenswerterweise die Hornhaut ernster zu schädigen. Leider mußte ich auf eine histologische Untersuchung der Augenschleimhaut verzichten und kann also über den Aufenthaltsort der P.-Bazillen in dieser, speziell über ihr Verhalten gegenüber den in der Conjunctiva befindlichen Drüsen, keinerlei Angabe machen. Bei der weitgehenden makroskopischen Übereinstimmung im Aussehen der erkrankten Lidschleimhaut mit dem der Krankheitsherde auf anderen Schleimhäuten darf aber angenommen werden, daß auch hier die perivaskuläre Ansiedelung der Bazillen eine große Rolle spielt, und daß damit, wie an anderen Schleimhäuten, der nekrotisierende Charakter der Konjunktivalerkrankung in Zusammenhang zu bringen ist. Die Affektion des Auges ist, da sie der Ekthymaeruption folgte, wohl sicher auf diese zurückzuführen, und das Krankheitsvirus ist wohl durch die Hände des Kindes von den erkrankten Hautstellen aus nach dem Auge gelangt. Von da aus kann durch den Tränen-Nasengang der Weitertransport der P.-Bazillen in den Schlund erfolgt, und die sehr ausgedehnte Erkrankung der Rachenschleimhaut herbeigeführt worden sein.

Es gelingt nicht in allen Fällen von P.-Erkrankung des menschlichen Körpers, die Pfade, auf denen der P.-Bacillus zu den einzelnen Organen gelangt, in ähnlich bequemer Weise zu ermitteln, wie in dem Falle, auf den ich mich hier beziehe. Ich bin auf diese Dinge mit Absicht etwas ausführlicher eingegangen, um zu zeigen, wie vorsichtig man mit der Annahme einer hämatogenen Entstehung derartiger Herderkrankungen sein muß.

Unter allen Umständen kommt die letztere in Betracht für die Genese der so überaus charakteristischen Herde in den Nieren, die ich schon in meiner ersten Publikation[1] einer besonderen Besprechung unterzogen habe. Im ganzen habe ich diesen Befund jetzt dreimal erhoben, in den Fällen 2, 3 und 25 der Tabelle. Von anderen Autoren sind ähnliche Beobachtungen anscheinend bisher nicht gemacht, jedenfalls nicht mitgeteilt worden, auch nicht von Wassermann, wie Heller und Lepère[2] angeben. Ich bin deshalb genötigt, mich ausschließlich auf mein eigenes Material zu stützen. Dieses ist aber in allen drei Fällen, makroskopisch wie mikroskopisch, so absolut übereinstimmend, daß man Zufälligkeiten ausschließen und von einer ganz charakteristischen, ja typischen Veränderung der Nieren sprechen kann. Wer sie auch nur einmal gesehen hat, wird sie sicher das zweite Mal wiedererkennen. Es können

[1] Virchows *Archiv*, a. a. O. S. 417, 421.

[2] A. a. O. S. 1209.

beide Nieren erkranken (Fall 2 der Tabelle) oder auch nur eine (Fall 3 und 25). Nie aber ist das Nierengewebe diffus ergriffen. Es treten bald solitäre, bald multiple Krankheitsherde auf, die auf dem Durchschnitt eine gewisse Ähnlichkeit mit Niereninfarkten haben, ohne daß man sie indes mit diesen identifizieren darf. Ihre Analogie im Bau mit den letzteren erklärt sich aus dem histologischen Befund, der als im Vordergrund der Veränderungen stehend regelmäßig die Okkupierung der Wandungen eines größeren, den Krankheitsherd ernährenden Arterienastes mit dichten Bazillenschwärmen aufweist, die bald auf die Adventitia beschränkt, bald zwischen dieser und der Media liegen, oder auch, wie im Fall 2 der Tabelle, zwischen die Medialamellen eindringen kann. Während also beim Infarkt eine direkte Blutsperre durch Verstopfung eines Arterienastes mit blandem Material vorliegt und als Folge der behinderten Blutzufuhr der Tod des Nierengewebes eintritt, schließt sich dieser hier an die Schädigung der von P.-Bazillen dicht besetzten Arterienwände an, obwohl es zu einer Behinderung oder gar Aufhebung der Blutzufuhr nicht kommt, oder solange thrombotische Prozesse in den ergriffenen Arterien ausbleiben, wenigstens nicht zu kommen braucht. Um die nekrotischen Bezirke herum kann sich eine reaktiv entzündliche, unter Umständen bis weit in die Rinde hineinragende Zone etablieren. Die das gelbe Zentrum umgebende intensive Rotfärbung kommt in der Hauptsache auf Rechnung einer gewaltigen Erweiterung der intertubulären Kapillaren. Blutextravasate können durchaus fehlen. Die Glomeruli waren in allen drei Fällen intakt, während das Kanälchenepithel bis in die Rinde hinein schwer gelitten hatte. Zweimal konnte ich[1] Bazillenzylinder im Harnkanälchen feststellen.

Die hier geschilderten Nierenherde stellen etwas so Eigenartiges und Charakteristisches dar, daß sie m. E. als für die Diagnose P.-Infektion ausschlaggebend angesehen werden können. Ja, noch mehr, sie sind diejenigen, welche mit absoluter Sicherheit die Annahme einer hämatogenen Allgemeininfektion durch den b.p. zulassen. Bei den auf der Haut und auf Schleimhäuten durch P.-Bazillen ausgelösten Veränderungen ist das, wie ich mich darzulegen bemühte, immer nur von Fall zu Fall und unter Abwägung aller klinischen und anatomischen Momente möglich. Die infarktartigen Herde der Niere dagegen gestatten unter allen Umständen die Diagnose einer P.-Allgemeininfektion. Nur in einem einzigen meiner Fälle (Nr. 25 der Tabelle) bestand eine Ekthymaerkrankung der Haut. Die Möglichkeit des Zusammentreffens dieser klinisch meist leicht er-

[1] Fall 3 vgl. Virchows *Archiv*, a. a. O. S. 22 und Fall 25 der Tabelle.



kennbaren P.-Erkrankung mit der besprochenen Nierenaffektion legt die Verpflichtung auf, auch dem Harn solcher Patienten erhöhte Aufmerksamkeit zu schenken. Freilich handelte es sich bei allen Fällen ausschließlich um Säuglinge, von denen Urin für Untersuchungszwecke schwer zu gewinnen ist. Daß aber unter Umständen die, namentlich bakteriologische, Erforschung des Urins solcher Kinder zu diagnostisch und prognostisch wichtigen Ergebnissen führen kann, liegt auf der Hand, nachdem ich nachgewiesen habe, daß es bei zweien meiner Fälle zu Bakterienansammlungen in Harnkanälchen gekommen war. Es ist also die Möglichkeit vorhanden, diese Bakterien mittels Kulturverfahrens auch aus dem Urin zu gewinnen. Ihr Auffinden würde namentlich bei dem Säuglingsalter angehörenden Patienten den Schluß einer P.-Herderkrankung der Niere und damit eine absolut infauste Prognose zulassen.

Daß die Ekthymaerkrankung der Haut nicht im Sinne einer P.-Sepsis, wie Justi sich ausdrückt, zu verwerten ist, habe ich eingehend dargelegt. Es gibt auch, wie ich im Gegensatz zu Heller und Lepère behaupten möchte, kein einziges Symptom, geschweige denn einen Symptomkomplex, der die klinische Diagnose: „Allgemeininfektion durch den b.p." ermöglichen würde. Ich kann unter den von den genannten Autoren angeführten Erscheinungen keiner einzigen, auch nicht allen zusammengenommen, etwas gerade für die P.-Allgemeininfektion Charakteristisches zuerkennen. Als einziges, klinisch wahrnehmbares, für eine P.-Erkrankung verwertbares Symptom ist die Ekthymaerkrankung der Haut zu betrachten. Ist sie festgestellt, dann gibt es nur ein Mittel, das uns in den Stand setzt, über eine etwa bestehende Allgemeininfektion ins klare zu kommen, das ist eine bakteriologische Untersuchung des Blutes nach den jetzt allgemein üblichen Grundsätzen. Nur der Nachweis der Bazillen im Blute rechtfertigt die Diagnose einer solchen. Alle anderen, von Heller und Lepère angeführten Erscheinungen, typhöser Zustand, starker Durchfall mit öfterem Erbrechen, starker Kräfteverfall mit Eintritt von Hypothermie, Schmerzen und Zuckungen in den Muskeln, können in keiner Weise als für eine P.-Allgemeininfektion typisch bezeichnet werden.

Dagegen möchte ich noch auf einen Befund hinweisen, der unter Umständen am Krankenbett die Diagnose einer P.-Sepsis, um diesen Ausdruck zu gebrauchen, sehr wahrscheinlich machen würde, das ist der Nachweis von P.-Bazillen im Lumbalpunktat. Ich habe in einem meiner Fälle (Nr. 26 der Tabelle) bei der Sektion des $1^1/_2$jährigen Kindes, das unter meningitischen Erscheinungen zugrunde ging, im Gehirn sehr eigenartige, von dem Bilde einer gewöhnlichen Meningitis abweichende, eingehend geschilderte Veränderungen gefunden, die sich kurz als ein herd-

weise über verschiedene Abschnitte der Hirnoberfläche verbreitetes, von zahlreichen feinsten Petechien begleitetes Ödem der weichen Hirnhäute charakterisieren lassen, und ich bin, wie ich bei der Besprechung des Falles darlegte, zu der Auffassung gekommen, daß der Prozeß als eine metastatische Meningitis aufzufassen wäre. Gelingt es also, im Lumbalpunktat P.-Bazillen zu finden und eine vom Ohr aus fortgeleitete Meningitis auszuschließen, dann würde die Anwesenheit dieser Bazillen im Liquor die Diagnose einer metastatischen, also auf dem Blutwege entstandenen Meningitis stützen und im Sinne einer P.-Allgemeininfektion zu verwerten sein.

Wir würden also, um zu resümieren, nur in dem Nachweis von P.-Bazillen im Liquor cerebrospinalis, unter der eben gemachten Einschränkung, und in dem Befund von P.-Bazillen im Urin, speziell bei an Ekthyma gangraenosum leidenden Patienten Symptome besitzen, die klinisch die Diagnose einer P.-Sepsis zu stützen geeignet sind.

An die Verwertung des P.-Bazillenbefundes im Urin im Sinne einer P.-Sepsis muß freilich die Bedingung geknüpft werden, daß eine Erkrankung der tieferen Harnwege, speziell der Harnblase, durch P.-Bazillen ausgeschlossen werden kann. Es dürfte das im allgemeinen nicht schwer sein. Ich habe denn auch in keinem meiner, 26 Kinder und Erwachsene betreffenden Fälle jemals, weder bei der Krankenbeobachtung noch am Sektionstische, irgend etwas auf eine Manifestation des b.p. an den Harnwegen Hinweisendes gefunden, und andererseits wissen wir aus den Fällen von P.-Cystitis, daß es sich dabei um Personen handelt, bei denen die Cystitis im Vordergrunde der Erscheinungen steht und als einzige Erkrankung sich über Wochen und Monate hinziehen kann. Anders bei der von mir hier geschilderten P.-Herderkrankung der Niere, welche akut verläuft, klinisch bisher unbekannt geblieben und entweder als einzige Äußerung der P.-Wirkung auf den Organismus oder neben anderen, namentlich neben der als Ekthyma gangraenosum bekannten Hauterkrankung gefunden worden ist.

Daß auch eine ektogene Infektion der Niere durch P.-Bazillen möglich ist, habe ich durch Mitteilung eines Falles bewiesen, bei dem die Einwanderung der Bazillen in das Nierengewebe nach einer Pyelotomie erfolgte. Das sind indes so ungewöhnliche und seltene Vorkommnisse, daß für die klinische Praxis kaum damit gerechnet zu werden braucht. Denkbar wäre auch die Entstehung einer P.-Pyelonephritis nach P.-Cystitis, indes ist mir aus der Literatur über einschlägige Fälle nichts bekannt. Es bleibt Sache weiterer Beobachtung, die entsprechenden Krankheitsbilder und zugehörigen anatomischen Befunde festzustellen.

Auf die Klinik der P.-Allgemeinerkrankung bin ich bereits



oben eingegangen und habe erwähnt, daß für die Diagnose derselben nur der bakteriologische Nachweis der Bazillen im Blute und, unter gewissen Bedingungen, auch im Liquor cerebrospinalis ausschlaggebend ist. Ich will hier nur noch betonen, daß das Gros aller bisher bekannt gewordenen Fälle sich durch einen akuten, bisweilen foudroyanten Verlauf auszeichnete. Demgegenüber treten Fälle chronischer P.-Erkrankung durchaus in den Hintergrund, und es liegen, soweit ich orientiert bin, nur zwei hierher gehörige Beobachtungen vor, von denen namentlich der durch de la Camp bekannt gewordene ein besonderes Interesse erheischt. Auch der von Sudeck publizierte Fall gehört hierher. Ich habe beide in meinen früheren Publikationen über den Gegenstand kritisch beleuchtet und verweise auf meine diesbezüglichen Auslassungen mit dem Hinzufügen, daß das Studium der Arbeit beider Forscher angelegentlichst zu empfehlen ist.

Über die Therapie der P.-Erkrankungen, die den Gegenstand der vorstehenden Erörterungen gebildet haben, ist nur wenig zu sagen. Eine kausale Therapie, wie ich sie in dem einen der hier beobachteten Fälle durch Einverleibung abgetöteter, aus dem Sputum des Patienten gezüchteter Kultur angewandt habe, hat gänzlich versagt. Immerhin halte ich es für denkbar, daß auf diesem Wege doch etwas zu erreichen ist, besonders, wenn es gelingen sollte, ein antitoxisch wirkendes Serum zu erhalten. Bis dahin kann unser Handeln nur ein exspektatives und symptomatisches sein. Es muß aber betont werden, daß nach unseren bisherigen Erfahrungen die Prognose der P.-Erkrankungen eine im allgemeinen schlechte, fast ausnahmslos letale ist. Der Grund hierfür liegt freilich nicht am wenigsten darin, daß die P.-Infektion meist dem frühesten Kindesalter angehörende, an sich schon weniger widerstandsfähige oder auch erwachsene, ebenso wie jene Kinder, durch andere vorangegangene oder noch bestehende lokale oder Allgemeinerkrankungen geschwächte Personen betrifft. Trotzdem darf der Kampf gegen diese durch einen früher für harmlos gehaltenen, jetzt als unter gewissen Umständen hoch pathogen für den Menschen anerkannten Bacillus hervorgerufene Erkrankung nicht aufgegeben werden.

Wenn ich aus den bisher in der Literatur über den P. bekannt gewordenen und durch mein eigenes Material festgestellten Tatsachen das Fazit ziehe, so läßt sich dieses etwa in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Der b.p. ist ein, nicht nur lokale oder allgemein toxische Wirkung entfaltender, sondern auch durch Invasion in die verschiedensten Organe des menschlichen Körpers gefährlicher, echt pathogener Bacillus.



2. Wenn man von den durch den b.p. verursachten, etwas häufigeren Mittelohreiterungen kleiner Kinder absieht, sind es namentlich die Lokalisationen an der Haut von Kindern oder Erwachsenen, die als Ekthyma gangraenosum ein besonderes Interesse verdienen.

3. Diese Hauterkrankung, in der Mehrzahl der Fälle ektogenen Ursprungs, kann unter Umständen auch als Ausdruck einer allgemeinen Infektion, also hämatogen entstanden, aufgefaßt werden. Die Entscheidung hierüber liefert die kulturelle Untersuchung des Blutes.

4. Nächst der Haut erkrankt besonders die Schleimhaut des Verdauungskanals vom Rachen an abwärts, wobei es insbesondere am Magen zu sehr ausgedehnten Schleimhautnekrosen kommen kann. Eine Mitbeteiligung der Speiseröhre ist bisher nicht festgestellt.

Die Rolle des P. als Krankheitserreger von manchen unter ruhrartigen Erscheinungen verlaufenen Darmerkrankungen, bei denen der b.p., neben anderen Bakterien, in den Dejektionen gefunden worden ist, ist mangels anatomischer, insbesondere histologischer Befunde an den Därmen solcher Patienten noch nicht genügend sichergestellt.

5. Auch die Schleimhaut des Auges und der Respirationsapparat kann in gleicher Weise erkranken; die Schleimhaut des Kehlkopfes und der Luftröhre, ähnlich wie die des Verdauungstraktes, unter dem Bilde umschriebener Nekrosen; das Lungengewebe in Form hämorrhagischer Bronchopneumonien, die makroskopisch nichts Charakteristisches bieten.

6. Ob die Erkrankung des eben genannten Organsystems ektogen oder hämatogen erzeugt ist, kann im einzelnen Falle immer nur durch die Blutkultur erhärtet werden.

7. In einer Reihe von Fällen kommt es zu einer für P.-Infektionen pathognomonischen Erkrankung der Nieren. Diese sind als sicherer Ausdruck einer hämatogenen P.-Infektion anzusehen.

8. Eine ektogene P.-Infektion der Nieren kann sich an chirurgische, die Niere eröffnende Eingriffe (Pyelotomie) anschließen.

9. Es gibt auch eine anscheinend nur selten zu beobachtende hämatogene Entzündung der Meningen.

10. Das Gros der geschilderten P.-Infektionen verläuft akut und fast ausnahmslos letal.

11. Chronisch verlaufende P.-Infektionen sind bisher nur selten beobachtet worden und prognostisch gleichfalls ernst zu beurteilen.

12. Das anatomische Substrat für alle hier in Rede stehenden Organveränderungen ist in der für die P.-Infektion charakteristischen, typischen Ansiedelung der Bazillen in den Wandungen der die Krankheitsherde versorgenden Blutgefäße und in der dadurch veranlaßten lokalen, durch toxische Einflüsse gesteigerten Ernährungsstörung zu suchen. Dieser Befund erlaubt, auch ohne kulturelle Identifizierung der betreffenden Bazillen, die anatomische Diagnose auf eine P.-Infektion zu stellen.

13. In Schleimhäuten dringt der P.-Bacillus bisweilen auch in die hier befindlichen Schleimdrüsen ein und nekrotisiert einzelne Drüsenbläschen.

14. Die Therapie der P.-Infektion kann nur eine exspektativ symptomatische sein. Die bisherigen Versuche einer kausalen Behandlung mit Autovakzine haben keine ermutigenden Resultate geliefert.



Erklärung der Abbildungen.

(Tafel II—VI.)

Tafel II.

betrifft das 10mon. Mädchen, Fall 10, vgl. Text S. 383—384.

Tafel III.

Fig. a. Stück der Luftröhre von Fall 2; kleine Nekroseherde auf der Schleimhaut, vgl. Text S. 371—372.

Fig. b. Niere mit infarktartigen Nekroseherden; gehört zu Fall 12, vgl. Text S. 389—390.

Fig. c. Ileo-Coecum mit multiplen Nekroseherden auf der Blinddarmschleimhaut von Fall 13; vgl. S. 392.

Tafel IV.

Fig. 1. Schnitt durch einen Ekthymaherd des Falls 7; vgl. Text S. 380.

Fig. 2. Schnitt durch eine der auf Fig. a der Tafel III abgebildeten Schleimhautnekrosen der Luftröhre; vgl. Text S. 372.

Fig. 3. Arteriendurchschnitt aus demselben Präparat; die reichliche Bazillenansiedlung gut erkennbar.

Tafel V.

Fig. 4. Schnitt durch einen Nekroseherd des Coecum, Fig. c der Tafel III, Fall 13; in der Submucosa, am meisten links, ein fast elliptisches, rechts davon ein mehr ovales Gefäß.

Fig. 5. Die beiden Gefäße aus Fig. 4 bei stärkerer Vergrößerung; massenhaft Bazillen im peri-adventitiellen Gewebe.

Fig. 6. Schnitt durch die Rachenschleimhaut des Falls 10, vgl. Text S. 384, Absatz 2 u. 4.

Fig. 7 bezieht sich auf die in Fig. 6 umrandeten Drüsenbläschen, in denen die dichte Bazillenansiedlung gut zu erkennen ist.

Tafel VI.

Fig. 8. Schnitt durch einen infarktartigen Herd der auf Tafel III Fig. b abgebildeten Niere von Fall 12; vgl. Text S. 390 unten.

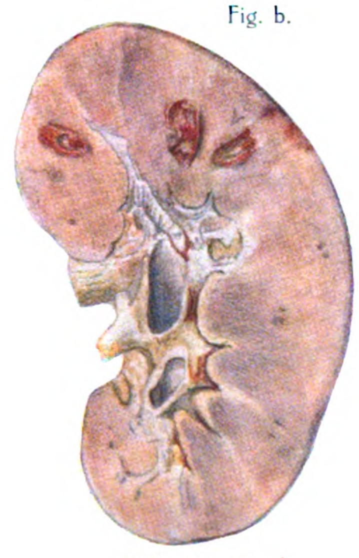
Figg. 9 u. 10 zeigen bei stärkerer Vergrößerung Arteriendurchschnitte mit reichlich angesiedelten Bazillen, in Fig. 9 an einem Arterienquerschnitt, hier in den äußeren Wandschichten sitzend, in Fig. 10 an einem Tangentialschnitt, zwischen den Medioelementen.

Fig. 11. Schnitt aus derselben Niere mit einem Bakterienzylinder in einer Henlesche Schleife. (Die Figg. 8—11 beziehen sich auf Fall 12; S. 389—390.)

13 Mon. ♀ S. 1277/16.

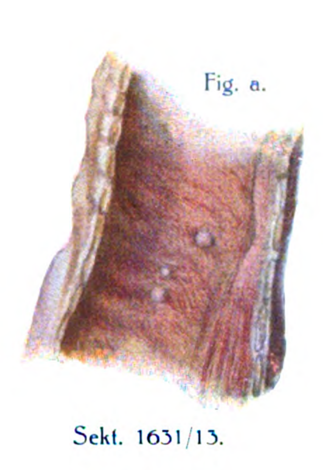
Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

Fig. b.



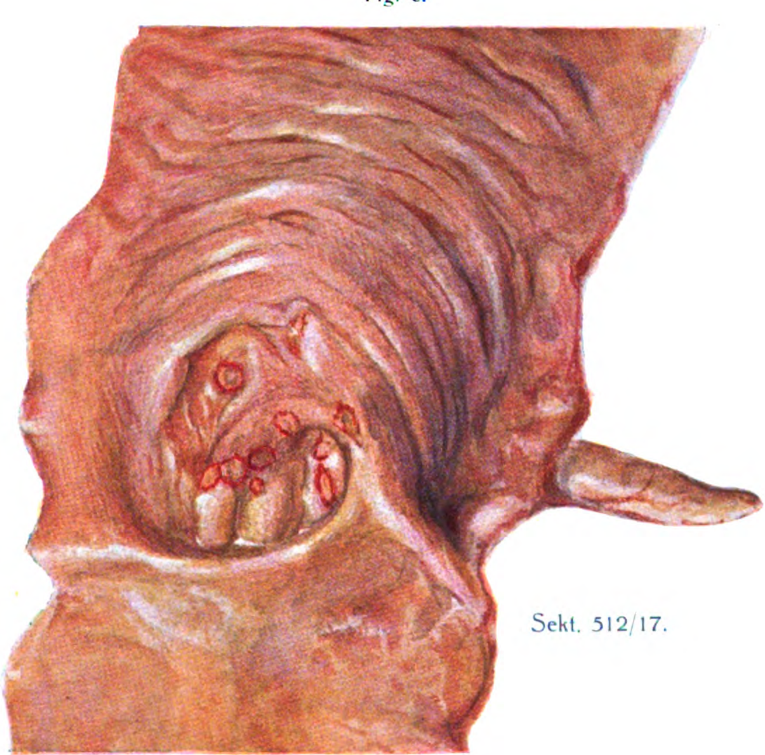
Sekt. 261/17.

Fig. a.



Sekt. 1631/13.

Fig. c.



Sekt. 512/17.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

Fig. 1. Sekt. 1806/13.

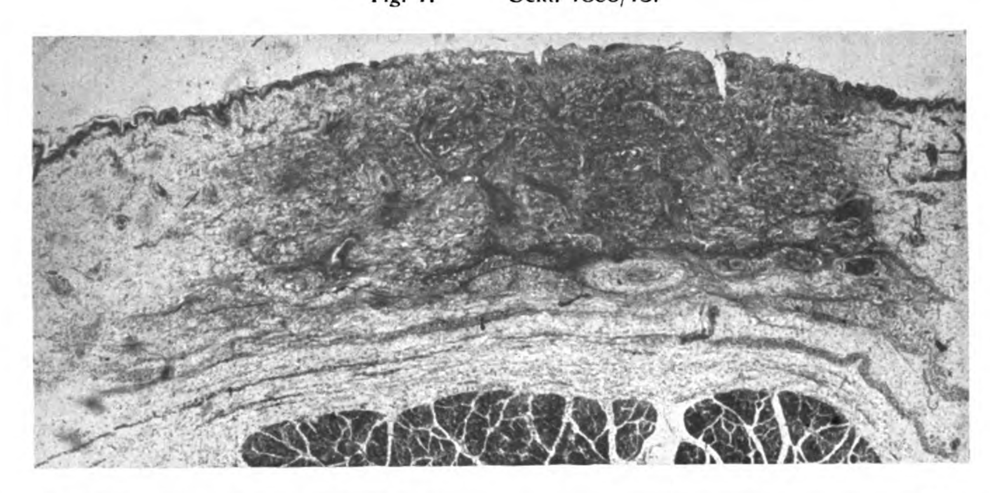




Fig. 2. Sekt. 1631/12.

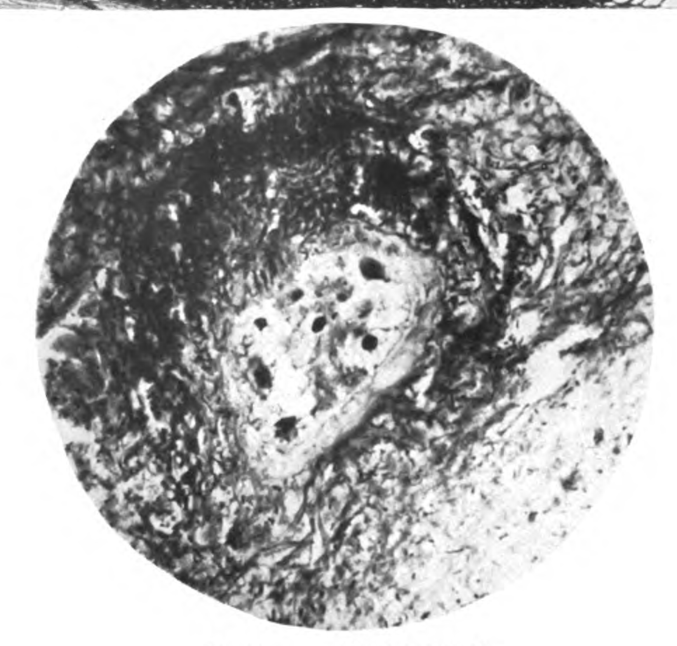
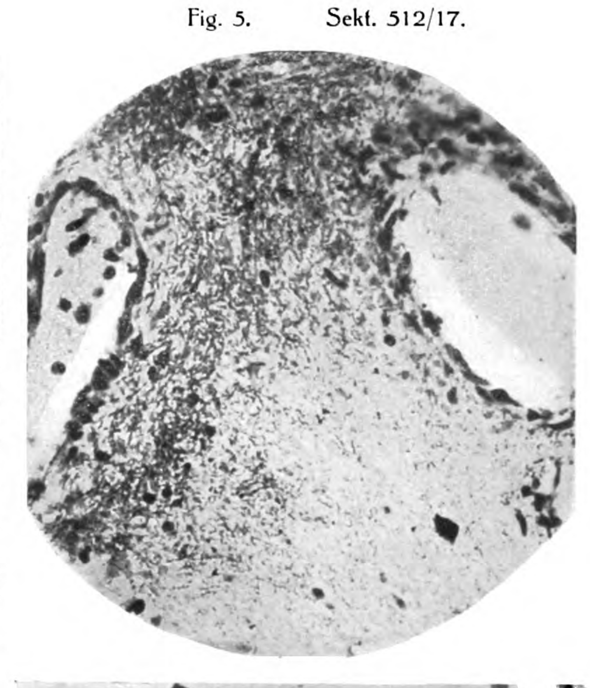


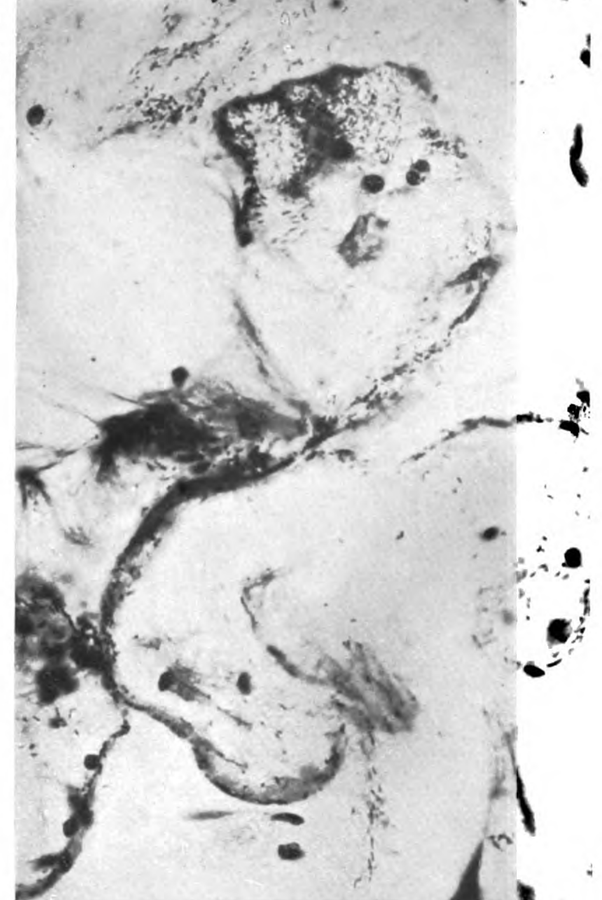
Fig. 3. Sekt. 1631/12.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

Fig. 4. Sekt. 512/17.

Fig. 5. Sekt. 512/17.





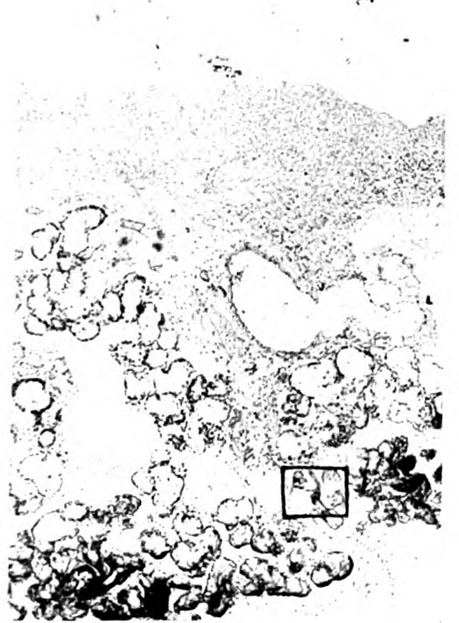


Fig. 6. Sekt. 1277/16.

Fig. 7. Sekt. 1277/16.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



Fig. 8. Sekt. 261/17.

Fig. 9. Sekt. 261/17.

Fig. 10. Sekt. 261/17.

Fig. 11. Sekt. 261/17.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten „Robert Koch".]
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Neufeld.)

Weitere experimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Typhus und Cholera.

Von

Dr. R. Weber,
Hilfsarbeiter am Institut.

Bekanntlich ist den an Meerschweinchen angestellten Immunisierungsversuchen mit Typhus und Cholera, die die experimentelle Grundlage des Schutzimpfungsverfahrens gegen diese Krankheiten bilden, von vielen Forschern, insbesondere von Besredka[1] und anderen französischen Autoren jede Beweiskraft abgesprochen worden, da bei diesen Tieren im Gegensatz zu der natürlichen Erkrankung des Menschen eine Infektion nur von der Bauchhöhle aus und nur mit sehr großen Mengen von Bazillen gelingt. Die Infektion des Meerschweinchens hat nach Besredkas Ausdruck mit der menschlichen Krankheit „nur den Bacillus gemeinsam", man kann daher von Immunisierungsversuchen am Meerschweinchen gar nichts auf die Immunitätsverhältnisse am Menschen schließen. Auch Friedberger[2] hat sich neuerdings dieser Auffassung ausdrücklich angeschlossen und dieselbe verallgemeinert; im Anschluß an den Vortrag von Friedberger hat Neufeld[3] Versuche angeführt, die im entgegengesetzten Sinne sprechen. Ohne hier auf diese Fragen näher einzugehen, sei hervorgehoben, daß die von Besredka, Friedberger u. a. vertretene Auffassung unseres Erachtens in einem Punkte

---

[1] Vgl. die zusammenfassende Übersicht von Besredka, *Bull. Pasteur.* 1913. S. 665.

[2] Friedberger. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917. Nr. 25. S. 597.

[3] Neufeld, Aussprache über den Vortrag von Friedberger. *Ebenda.* Nr. 21. S. 516.



nicht das Wesentliche trifft. Mag eine Krankheit bei Mensch und Versuchstier noch so verschieden verlaufen, so können wir, falls nur die spezifische Immunität gegen die Infektion in beiden Fällen auf den gleichen Ursachen beruht, aus unseren Tierversuchen in gewissen Grenzen sichere Schlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen ziehen. Nun ist aber bisher nicht der Beweis geliefert, daß der Impfschutz des Menschen gegen Typhus und Cholera grundsätzlich anderer Art ist, etwa durch andere Antistoffe bedingt oder durch andere Antigene ausgelöst wird, als der Impfschutz beim Meerschweinchen; aus den bekannten Affenversuchen von Metschnikoff und Besredka kann man wohl nur folgern, daß es unter den von den Autoren gewählten Versuchsbedingungen schwerer ist, Affen gegen die Fütterungsinfektion, als Meerschweinchen gegen intraperitoneale Infektion zu immunisieren.

Die zahlreichen Versuche, die ich in einer früheren Arbeit[1] mitgeteilt habe, sprechen durchaus für eine weitgehende Übereinstimmung der Immunitätsvorgänge bei unseren Versuchstieren mit denen beim Menschen. Da bei der Deutung der statistischen Beobachtungen der Schutzimpfungen, wie noch jüngst der Vortrag von Friedberger gezeigt hat, selbst bei dem jetzt vorliegenden großen Material weitgehende Meinungsverschiedenheiten möglich sind, so ist es gewiß erwünscht, zur Ergänzung der praktischen Erfahrungen am Menschen aus Tierversuchen, insbesondere aus solchen mit aktiver Immunisierung, eine sicherere Grundlage als bisher zu gewinnen, einerseits zur Beurteilung des Wertes der Schutzimpfungen gegen Typhus und Cholera überhaupt, andererseits zur Lösung von Einzelfragen bezüglich der Dosierung der Impfstoffe, der Art ihrer Herstellung usw.

Aus meinen früher mitgeteilten Versuchen ergab sich zunächst, daß ähnlich wie beim Menschen auch beim Meerschweinchen — ohne daß etwa absichtlich eine besonders schwere Infektion gewählt wurde — eine annähernd sichere Immunisierung nur recht schwer gelingt, daß in der Regel vielmehr nur ein Teil der Tiere geschützt ist, während ein anderer Teil sich ebenso verhält wie die unbehandelten Kontrolltiere, und schließlich ein weiterer Teil durch einen verspäteten Tod das Vorhandensein eines gewissen, aber unzureichenden Immunitätsgrades anzeigt, ähnlich wie viele schutzgeimpfte Menschen einen leichten Typhus durchmachen. Weiterhin ergab sich, daß bei steigender Impfstoffmenge eine gesetzmäßige Steigerung der Immunität eintritt, daß diese Gesetzmäßigkeit aber nur bei großen, unter Innehaltung bestimmter Bedingungen ange-

[1] *Diese Zeitschrift.* 1916. Bd. LXXXII. S. 351.

stellten Versuchsreihen zutage tritt. Es zeigte sich ferner, daß im Gegensatz zu einer vielfach wiederholten Behauptung, die anscheinend ein Autor immer, ohne sie nachzuprüfen, von einem anderen übernommen hat, ein bei 54° hergestellter Impfstoff nicht schwächere, sondern etwas stärkere Reaktionen hervorruft, als ein bei 60° hergestellter, daß dagegen frisch hergestellte Impfstoffe außerordentlich viel stärkere allgemeine und örtliche Erscheinungen auslösen, wie abgelagerte. Frühere Angaben, wonach Impfstoffe aus gewissen, besonders ausgewählten Typhusstämmen sowie bei 53 bis 54° gewonnene Impfstoffe viel milder als andere wirken sollten, sind offenbar dadurch zustande gekommen, daß man die Impfstoffmengen und das Alter der Impfstoffe nicht berücksichtigt hat.

Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Neufeld habe ich nunmehr einige weitere Versuche über Cholera- und Typhusimpfstoffe angestellt, über die ich im folgenden berichte.

I. Vergleich der immunisierenden Wirkung von frischen und alten Cholerastämmen.

In der vorhergehenden Arbeit wurden Versuche mitgeteilt, aus denen hervorgeht, daß verschiedene Typhusstämme Unterschiede im Immunisierungsvermögen zeigen, und daß zuweilen alte Stämme auffallend schlechte Resultate ergeben. Dies war der Fall bei dem für Meerschweinchen gänzlich und dauernd avirulenten Typhusstamm S, der außerdem auch in seiner Neigung zu spontaner Ausflockung eine gewisse Degeneration erkennen ließ; dabei bewirkte nach meinen Erfahrungen der aus diesem Stamme hergestellte Impfstoff beim Menschen durchaus nicht mildere, sondern sogar etwas stärkere Reaktionen als Impfstoffe aus anderen, frischen und gut antigenen Kulturen. Die Verhältnisse lagen aber insofern nicht ganz einfach, als das antigene Vermögen des Stammes starke Schwankungen zeigte; neben ganz schlechten Immunisierungsergebnissen erhielten wir zu anderer Zeit solche, die keinen deutlichen Unterschied gegenüber frischen, als gut antigen bekannten Typhusstämmen erkennen ließen. Anscheinend handelt es sich hierbei um ein bei Typhus verhältnismäßig seltenes Vorkommnis, im allgemeinen ist gegen die Verwendung von Typhusstämmen, die seit einem oder mehreren Jahren im Laboratorium fortgezüchtet sind, zur Impfstoffbereitung nichts einzuwenden, wenn dieselben, wie es mehrfach in unseren Versuchen der Fall war, im Tierversuch gut antigen wirken.

Wir haben nun ähnliche Versuche mit alten und frischen Cholerakulturen gemacht. Bekanntlich neigen Cholerakulturen bei längerer Fort-



züchtung im Laboratorium sehr viel mehr als Typhusstämme zur Degeneration; sie verändern fast stets ihre Form und verlieren in vielen Fällen ziemlich schnell die Virulenz für Meerschweinchen, während die Agglutinationsfähigkeit, wenn auch häufig in etwas verminderter Höhe, dauernd erhalten bleibt. Auch das Vermögen zur Antikörperbildung geht wohl nur ausnahmsweise so vollständig verloren, wie es Händel[1] für die Cholerakulturen „Ostpreußen" beschrieben hat. Ob jedoch eine quantitative Einbuße der antigenen Wirkung etwa bei älteren Cholerastämmen häufiger vorkommt, ist wohl nicht untersucht; insbesondere liegen keine Versuche mit aktiver Immunisierung vor, aus denen wir für die praktische Frage der Schutzimpfungen am Menschen am ehesten eine Schlußfolgerung ziehen können.

Wir haben nun solche Versuche gemacht, bei denen wir einerseits einen Impfstoff aus drei gut beweglichen und für Meerschweinchen in Dosen von $^1/_2$ Öse virulenten Cholerastämmen, die einige Wochen vor Beginn unserer Versuche aus Cholerafällen in Kleinasien gezüchtet waren, herstellten, andererseits aus der Kultur Baku, die aus der Choleraepidemie des Jahres 1905 herstammt. Diese Kultur ist vielfach zur Herstellung von Impfstoff benutzt worden, und zwar zum Teil deshalb, weil sie weniger als viele andere Stämme zur Autolyse neigt, so daß ein damit hergestellter Impfstoff sich verhältnismäßig wenig aufhellt und an Durchsichtigkeit verliert. Wir kommen auf diesen Punkt unten ausführlicher zurück.

Die Impfstoffe wurden bei diesem Versuch wie bei allen folgenden Versuchen in derselben Weise wie für den Gebrauch an Menschen durch Erhitzen auf 54° im Wasserbad hergestellt und sogleich nach dem Erhitzen mit Karbol versetzt.

Ebenso wie in der vorhergehenden Arbeit haben wir die Erfahrung gemacht, daß man, um derartige Fragen zu entscheiden, sich nicht auf einige Versuche mit wenigen Tieren beschränken darf; dazu spielt die Individualität der Tiere eine viel zu große Rolle. Ebenso hat sich unsere Erfahrung bestätigt, daß man nur solche Immunisierungsergebnisse miteinander vergleichen darf, bei denen die Nachprüfung gleichzeitig mit derselben Kultur, d. h. aus demselben Agarröhrchen erfolgt. Wir haben wiederum sowohl bei den Versuchen mit Typhus als mit Cholera sehr große Schwankungen in der Virulenz unserer Kulturen beobachtet. Wir verweisen insbesondere auf das früher von uns beschriebene Vorkommnis einer spontanen, d. h. ohne dazwischen liegende Tierpassagen auftretenden plötzlichen Steigerung der Virulenz unserer Typhusstämme; in anderen

[1] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. XXX. S. 363.

Fällen sahen wir sowohl bei Typhus- als bei Cholerakulturen, die zunächst mit einer ganzen Öse nicht töteten, nach einer oder zwei Passagen (mit zwei bis drei Ösen) unerwartet schnell eine so hohe Virulenz auftreten, daß dadurch viele unserer Versuche fast unbrauchbar wurden. Bei Verwendung derartiger Kulturen ist es uns nämlich weder bei Cholera noch bei Typhus gelungen, selbst durch Vorbehandlung mit großen Dosen (bis zu fünf Ösen) und Nachprüfung nach einem in den früheren Versuchen als günstig erkannten Zeitintervall gegen eine Infektion mit einer Öse Kultur einen auch nur annähernd sicheren Schutz zu erzielen, wie mehrere der folgenden Protokolle erkennen lassen. Schon in der vorigen Arbeit (S. 399) wurde auf den wichtigen Umstand hingewiesen, daß die Schwere der Infektion offenbar nicht vollständig in der kleinsten tödlichen Dosis zum Ausdruck kommt, was auch den Erfahrungen bei der Prüfung von Immunseren entspricht; es ist das ein weiterer Grund, nur Vergleiche innerhalb derselben Versuchsreihe gelten zu lassen.

Zunächst sei ein Versuch mitgeteilt, bei dem die Nachprüfung mit einer Kultur von mittlerer Virulenz erfolgt ist, und der infolgedessen ein sehr klares Resultat ergab (vgl. Tab. 1).

Der Versuch ergibt eine weitgehende Überlegenheit des aus den frischen Kulturen gewonnenen Impfstoffes über den am gleichen Tage aus dem auf dem gleichen Nährboden gewachsenen Stamm Baku hergestellten Impfstoff.

Bei den folgenden Versuchen (Tab. 2 u. 3) kamen neben den gleichen Impfstoffen wie im ersten Versuch noch zur Verwendung: ein aus derselben Kultur Baku gewonnener, etwa 8 Monate alter Impfstoff, ein mehr als zweijähriger Impfstoff, ebenfalls aus derselben Kultur, sowie ein über ein Jahr alter, aus Cholera- und Typhuskultur zusammen hergestellter Mischimpfstoff (vgl. S. 383 der vorigen Arbeit). Der letztere zeichnete sich durch eine besonders weitgehende Autolyse aus.

Der Versuch 2 zeigt infolge besonders hoher Virulenz des zur Nachprüfung benutzten Stammes durchweg sehr ungünstige Ergebnisse; immerhin läßt sich auch hier ein Unterschied zwischen dem aus frischen Stämmen und dem aus der Kultur Baku gewonnenen Impfstoff deutlich erkennen. Alles in allem sind von den 14 mit dem ersteren Impfstoff behandelten Tieren 4, von den 15 des letzteren Impfstoffes nur 1 gerettet. Ein anderer zwei Jahre alter Bakuimpfstoff vermochte kein einziges Tier (von 16) zu retten, während der aus der gleichen Kultur Baku etwa acht Monate vor dem Versuch hergestellte Impfstoff immerhin eine deutliche Wirkung erkennen ließ, die nicht erheblich hinter der der frischen Kulturen zurückstand.

Tabelle 1.
Versuch mit Cholera vom 23. I. 1917.
Meerschweinchen am 23. I. bzw. 29. I. 1917 vorbehandelt.
Nachgeprüft nach 34 bzw. 28 Tagen am 26. I. 1917 mit einer Öse Cholera 980 intraperitoneal.

Dosis der Vorbehandlung in Ösen	Tier-Nr.	Choleraimpfstoff aus drei frischen Kulturen, Chol. 351, 980 u. 79, hergestellt am 16. XI. 16		Tier-Nr.	Choleraimpfstoff aus alter Kultur Baku, hergestellt am 16. XI. 16	
		Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g		Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g
5	1	175	265 lebt	15	190	280 +
	2	220	255 „	16	192	245 +
	3	215	245 „	17	202	275 +
	4	203	250 „	18	260	325 lebt
1	5	205	300 „	19	220	330 +
	6	260	325 „	20	215	260 ×
	7	175	230 „	21	205	315 lebt
	8	240	305 „	22	203	265 „
	9	190	235 „			
$^1/_{10}$	10	225	350 „	23	220	295 lebt
	11	210	310 „	24	235	290 +
				25	230	305 ×
				26	185	255 +
				27	215	305 ×
$^1/_{100}$	12	210	310 „	28	230	340 ×
	13	205	245 „	29	190	270 +
	14	170	240 +	30	200	300 +
				31	210	280 +

Kontrolle.

Nr. 32	340 g	1 Öse	+
„ 33	280	$^1/_2$ „	+
„ 34	250	$^1/_4$ „	×

+ bedeutet: Gestorben innerhalb 24 Stunden.
× bedeutet: Gestorben innerhalb 48 Stunden.

Übersichtstabelle.

Es überleben von ...: ... Tiere.

Impfstoffdosis in Ösen	Impfstoff aus frischen Kulturen	Impfstoff Baku	zusammen
5	4 : 4	4 : 1	8 : 5
1	5 : 5	4 : 3 (2)	9 : 8 (7)
$^1/_{10}$	2 : 2	5 : 3 (1)	7 : 5 (3)
$^1/_{100}$	3 : 2	4 : 1 (0)	7 : 3 (2)
zusammen	14 : 13	17 : 8 (4)	—

4 : 3 (2) bedeutet: 4 Versuchstiere, davon überleben 24 Stunden nach der Infektion 3, nach 48 Stunden 2.



Tabelle 2.

Versuch mit Cholera vom 18. XI. 1916.

Meerschweinchen am 18. XI. 1916 vorbehandelt.

Nachgeprüft nach 18 Tagen am 6. XII. 1916 mit etwa einer Öse Cholera 351.

Dosis der Vorbehandlung in Ösen	Tier-Nr.	Frischer polyval. Impfstoff aus Chol. 351, 980 u. 79 mit Karbol vom 16. XI. 16		Tier-Nr.	Impfstoff Baku. Frisch, mit Karbol v. 16. XI. 16		Tier-Nr.	Impfstoff Baku. Alt, v. 24. IX. 14		Tier-Nr.	Impfstoff Baku vom 1. IV. 16 (wenige, aber ziemlich dicke Krümel)	
		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g
5	1	175	245 +	15	300	300 +	30	310	300 +	46	250	270 +
	2	320	375 lebt	16	300	330 +	31	250	250 +	47	230	235 +
	3	175	235 +	17	180	165 +	32	250	250 +	48	250	255 ×
				18	250	295 +	33	260	245 +	49	300	290 lebt
1	4	260	275 lebt	19	210	205 +	34	200	230 +	50	240	265 +
	5	180	185 ×	20	320	325 lebt	35	285	320 +	51	230	250 lebt
	6	200	195 ×	21	250	285 ×	36	230	260 +	52	220	210 ×
	7	320	300 lebt	22	210	190 +	37	320	315 +	53	220	240 ×
1/10	8	220	290 ×	23	360	315 +	38	250	240 +	54	200	205 +
	9	170	210 +	24	200	190 +	39	300	290 +	55	240	250 +
	10	290	270 +	25	230	235 ×	40	270	270 ×	56	230	250 +
							41	200	230 +	57	250	260 +
1/100	11	220	285 +	26	260	295 +	42	150	145 +	58	250	300 lebt
	12	190	230 +	27	230	245 +	43	200	200 +	59	320	260 +
	13	450	510 +	28	255	295 +	44	220	210 +	60	250	240 +
	14	230	280 lebt	29	250	275 +	45	240	230 +	61	300	350 +

Kontrolle.

Nr. 62	350 g	1 Öse	×
„ 63	300	1 „	+
„ 64	325	1/2 „	×
„ 65	350	1/4 „	lebt
„ 66	250	1/8 „	×
„ 67	230	1/16 „	×

+ bedeutet: Gestorben innerhalb 20 Stunden.
× bedeutet: Gestorben zwischen 20 bis 24 Stunden.

Durchsichtigkeitsprobe.

Impfstoff vom 24. September 1914 hat etwa 90 Proz. verloren.
Impfstoff vom 1. April 1916 hat etwa 45 Proz. verloren.

Übersichtstabelle.

Vorbehandlung in Ösen	Impfstoff aus 3 frischen Kulturen	Impfstoff Baku, frisch	Impfstoff Baku, 2 Jahre alt	Impfstoff Baku, etwa 7 Mon. alt	zusammen
5	3 : 1	4 : 0	4 : 0	4 : 1	15 : 2
1	4 : 2	4 : 1	4 : 0	4 : 1	16 : 4
$^1/_{10}$	3 : 0	3 : 0	4 : 0	4 : 0	14 : 0
$^1/_{100}$	4 : 1	4 : 0	4 : 0	4 : 1	16 : 2
zusammen	14 : 4	15 : 1	16 : 0	16 : 3	

3 : 1 bedeutet: 3 Versuchstiere, davon überlebt eins.

Tabelle 3.

Versuch mit Cholera vom 19. XII. 1916.

Meerschweinchen am 19. XII. 1916 vorbehandelt.

Nachgeprüft nach etwa drei Wochen am 11. I. 1917 mit $^1/_2$ Öse Cholera 70 intraperitoneal.

Vorbehandelt mit:

Dosis in Ösen	Tier-Nr.	Impfstoff aus Chol. 351, 980 u. 79 vom 16. XI. 16		Tier-Nr.	Impfstoff Baku vom 16. XI. 16		Tier-Nr.	Typhus- u. Chol.-Mischimpfstoff vom 4. XI. 15		Tier-Nr.	Impfstoff Baku, alt vom 1. IV. 16	
		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g
5				7	210	210 ×						
				8	190	200 +						
				9	150	180 lebt						
1	1	210	220 lebt	10	140	185 +	20	170	180 ○	25	200	200 ○
	2	230	250 ×	11	210	240 ×	21	200	230 ○	26	180	210 lebt
				12	165	190 +				27	210	190 „
$^1/_{10}$	3	210	230 ×	13	185	210 ●	22	190	250 +	28	170	200 +
	4	195	225 ●	14	220	205 ●	23	230	230 lebt	29	230	250 lebt
				15	240	220 lebt	24	230	265 „	30	180	225 „
				16	240	285 ×						
$^1/_{100}$	5	180	225 lebt	17	230	230 ●						
	6	220	220 „	18	210	210 +						
				19	190	210 ○						

Kontrolle.

Nr. 31	270 g	$^1/_2$ Öse	+
„ 32	270	$^1/_8$ „	○
„ 33	260	$^1/_{32}$ „	lebt

+ bedeutet: Gestorben in 24 Stunden.
○ bedeutet: Gestorben in 48 Stunden.
● bedeutet: Gestorben in 3 bis 4 Tagen mit positivem Cholerabefund in Kultur aus Peritoneum.
× bedeutet: Gestorben in 3 bis 4 Tagen ohne positiven Cholerabefund in Kultur aus Peritoneum.

Übersichtstabelle.

Dosis der Vorbehandlung in Ösen	Impfstoff aus drei frischen Kulturen	Impfstoff, Baku, frisch	Mischimpfstoff, 1 Jahr alt	Impfstoff Baku, etwa 7 Monate alt
5		3 : 2		
1	2 : 2	3 : 1	2 : 2 (0)	3 : 3 (2)
$^1/_{10}$	2 : 2 (1)	4 : 4 (2)	3 : 2	3 : 2
$^1/_{100}$	2 : 2	3 : 2 (0)		
zusammen	6 : 6 (5)	13 : 9 (5)	5 : 4 (2)	6 : 5 (4)

6 : 6 (5) bedeutet: Von 6 Versuchstieren überleben nach 24 Stunden alle, später an Cholera eingegangen: eins.

Dies Verhalten bestätigte sich auch bei dem Versuch 3, bei dem entsprechend der Nachprüfung mit nur $^1/_2$ Öse die Ergebnisse durchweg wieder günstiger sind. Auch hier ist der Immunisierungserfolg bei den frischen Stämmen am besten, so daß am ersten Tage sogar sämtliche (sechs) Tiere überleben. Demnächst kommt der Impfstoff Baku von April 1916, alsdann erst der frisch aus der Kultur Baku hergestellte, zur Zeit dieses Versuches erst drei Tage alte Impfstoff.

Der bei dem letzten Versuch herangezogene Typhus-Cholera-Impfstoff zeigte, trotzdem er 13 Monate alt und durch Autolyse außerordentlich stark aufgehellt war, noch eine ziemlich gute Wirkung.

Bei den letzten beiden Versuchen ergibt sich also, so verschieden sie auch sonst infolge der sehr ungleich starken Nachprüfung ausgefallen sind, durchaus die gleiche Reihenfolge bezüglich der Wirkung der drei zu verschiedener Zeit aus der Kultur Baku hergestellten Impfstoffe. Wir nehmen deshalb an, daß es sich dabei nicht um einen Zufall handelt, sondern daß in der Tat die Kultur Baku im April 1916 einen wirksameren Impfstoff ergeben hat als im November desselben Jahres. Indem wir auf die Ausführungen der vorigen Arbeit verweisen, lassen wir es dahingestellt, ob es sich dabei um eine dauernde oder vielleicht nur vorübergehende Abschwächung der Immunisierungskraft dieses Stammes handelt, wie wir sie früher bei dem Typhusstamm S festgestellt haben. In jedem Fall sind Stämme mit derartig schwankender Antigenwirkung zur Impf-



stoffgewinnung nicht geeignet; auch muß man stets damit rechnen, daß sie ihre Immunisierungskraft einmal dauernd verlieren.

Daß auch gut antigene Stämme gewisse Schwankungen in ihrem Immunisierungsvermögen zeigen können, ähnlich wie wir solche anscheinend zufälligen Schwankungen in der Virulenz, dem Agglutinationsvermögen usw. neuerdings immer häufiger kennen gelernt haben, — auf diese Möglichkeit haben wir schon in der vorigen Arbeit hingewiesen. Nachträglich sei noch bemerkt, daß derartige Schwankungen vermutlich auch an dem Ausfall der Tab. 1 der vorigen Arbeit beteiligt sind. Damals wurde der Typhusimpfstoff aus derselben Kultur in jeder Woche frisch gewonnen, und es erscheint immerhin auffallend, daß die Immunisierungsergebnisse jeder Woche, abgesehen von dem zweifellos vorhandenen schnellen Anstieg der Schutzwirkung innerhalb der ersten Wochen, gewisse Schwankungen erkennen lassen (vgl. die Übersichtstabelle S. 355 der genannten Arbeit); wahrscheinlich beruhen diese zum Teil in der Tat darauf, daß die antigene Wirkung der betreffenden Kultur zu verschiedenen Zeiten eine verschiedene gewesen ist.

Keiner der drei mitgeteilten Versuche läßt eine Eigentümlichkeit erkennen, die sich beim Versuch der Tabelle 10 unserer vorigen Arbeit ergab. Dort zeigte sich im Gegensatz zu den Ergebnissen der Typhusversuche bei einem Versuch mit aktiver Immunisierung gegen Cholera ein regelmäßiger und verhältnismäßig schroffer Abfall der immunisierenden Wirkung, entsprechend der Verringerung der Impfdosis.

Wie auf S. 364 der vorigen Arbeit näher ausgeführt wurde, konnte man daran denken, daß bei dem meist äußerst schnellen Verlauf der intraperitonealen Cholerainfektionen des Meerschweinchens die individuellen Unterschiede weniger als beim Typhus hervortreten. Bei unseren jetzigen Versuchen war das nicht der Fall; hier war aber auch trotz der zeitweise überaus hohen Virulenz unserer Kulturen, die in der geringsten tödlichen Dosis ($^1/_8$ bzw. $^1/_{16}$ Öse) bei Versuch 1 und 3, sowie in dem überaus ungünstigen Immunisierungsergebnis bei Versuch 2 zum Ausdruck kommt, der Verlauf der Infektion verhältnismäßig langsam.

Bei Versuch 2 ist, was unserer Erfahrung nach bei Cholera verhältnismäßig selten ist, eine ganze Anzahl Tiere erst zwischen 20 und 24 Stunden eingegangen, darunter vier von den fünf mit tödlicher Dosis infizierten Kontrollen. In Versuch 3 ist eine der beiden eingegangenen Kontrollen erst am zweiten Tage gestorben; von den 19 Tieren, die trotz der Vorbehandlung eingingen, sind 6 am ersten, 4 am zweiten, 9 am dritten und vierten Tage gestorben, wobei von den letzteren nur bei vieren ein positiver Kulturbefund aus der Bauchhöhle erhalten werden konnte.

Bei den Tieren ohne Cholerabefund möchten wir die Todesursache (steriler Choleratod?) offen lassen. Die Fütterung der Tiere war damals besonders schlecht; das mag bei dem Ausfall der Versuche mitgewirkt haben.



Wir geben nunmehr noch eine Zusammenfassung über die Choleraversuche der ersten drei Tabellen, soweit sie die beiden am gleichen Tage aus drei frischen virulenten Stämmen und aus dem alten Stamm Baku hergestellten Impfstoffe betreffen, wobei wir in derselben Weise wie früher einerseits alle Tiere zusammenrechnen, die mit dem gleichen Impfstoff, andererseits alle Tiere, die mit der gleichen Dosis vorbehandelt sind (vgl. Tab. 4).

Tabelle 4.

Zusammenfassung der Versuche mit zwei frisch bereiteten Choleraimpfstoffen aus den Tabellen 1 bis 3.

Dosis	Impfstoff aus 3 neuen Kulturen	Impfstoff Baku	Zusammen
5 Ösen	7 : 5	11 : 3	18 : 8
1 Öse	11 : 9	11 : 5 (4)	22 : 14 (13)
1/10 "	7 : 4 (3)	12 : 7 (3)	19 : 11 (6)
1/100 "	9 : 5	11 : 3 (0)	20 : 8 (5)
zusammen	34 : 23 (22) = 67·7 (64·7) %	45 : 18 (10) = 40 (22·2) %	

34 : 23 (22) bedeutet: 34 Versuchstiere, davon überleben noch 24 Stunden 23, dauernd 22 Tiere.

Was die quantitativen Verhältnisse betrifft, so scheint es, als ob doch die Vorbehandlung mit ganz großen Dosen (fünf Ösen) von Choleraimpfstoff beim Meerschweinchen ungünstiger wirkt als die Behandlung mit der nächstkleineren Dosis (eine Öse). Bei den kleineren Dosen findet dann, wie soeben hervorgehoben wurde, im Gegensatz zu einem früheren Versuche von uns, nur ein sehr allmählicher Abfall der Wirkung statt. Bei dem weniger wirksamen Impfstoff Baku zeigt sich die Abnahme der Immunität bei fallender Impfdosis am ersten Tage nach der Infektion noch nicht deutlich, wohl aber stirbt die Mehrzahl der mit kleinen Dosen vorbehandelten Tiere nachträglich am zweiten Tage. Es ist recht auffällig, daß wir bei den Tieren mit dem Impfstoff Baku solche nachträglichen Todesfälle achtmal, bei dem anderen Impfstoff nur einmal auftreten sehen. Vergleichen wir die Prozentzahl der überlebenden Tiere 24 Stunden nach der Infektion, so ergeben sich bei dem Impfstoff Baku etwa 40 Prozent überlebende Tiere gegen 68 Prozent bei dem Impfstoff aus frischen Kulturen; vergleichen wir das Ergebnis 48 Stunden nach der Infektion, so erhalten wir etwa 22 gegen 65 Prozent.



II. Über die Autolyse bei Choleraimpfstoffen.

Allen, die sich mit der Herstellung von Impfstoffen beschäftigt haben, sind die autolytischen Vorgänge aufgefallen, die zur Aufhellung der Emulsionen führen; insbesondere bei Choleraimpfstoffen tritt oft allmählich eine sehr weitgehende Klärung ein. Jötten[1] nimmt an, daß das autolytische Ferment der Cholerabazillen durch Erhitzen auf 56° zwar geschädigt, aber nicht zerstört wird. Daher tritt bei Choleraimpfstoffen eine langsam fortschreitende Autolyse ein, die beim Typhusimpfstoff, dessen Ferment durch Erhitzen zerstört wird, fehlt. Doch gibt Jötten an, daß das Verhalten der aus verschiedenen Instituten stammenden Impfstoffe bezüglich der Autolyse nicht einheitlich sei.

Nach unseren Beobachtungen verhalten sich verschiedene Cholerastämme bezüglich der Autolyse sehr verschieden; auch in den Arbeiten von Jötten und von Ungermann[2] finden sich entsprechende Beobachtungen. Ähnlich wie Jötten haben wir mehrere Cholerastämme lebend und bei verschiedenen Temperaturen abgetötet, mit und ohne Karbolzusatz bezüglich der Autolyse verglichen und die stärksten Unterschiede zwischen einzelnen Stämmen an nicht erhitzten Kulturen gesehen. Da aber für die Praxis der Impfstoffbereitung das Verhalten der abgetöteten Kulturen am wichtigsten ist, so haben wir 18 Cholerastämme in dieser Hinsicht genauer untersucht, indem wir sie in der üblichen Weise abtöteten, mit Karbol versetzten und jeweils nach einer Woche, nach fünf Wochen und nach etwa 11 Wochen durch Vergleich mit einer frisch in Kochsalzlösung verriebenen Öse lebender Cholerakultur feststellten, eine wie starke Aufhellung in jedem Falle eingetreten war (vgl. Tab. 5).

Aus der Tab. 5 geht hervor, daß nach etwa elf Wochen langem Stehen bei Zimmertemperatur ein Stamm, und zwar Cholera Baku, noch etwa 87·5 Prozent der ursprünglichen Trübung behalten, also nur 12·5 Prozent verloren hatte. Vier Stämme hatten sehr viel, nämlich 75 Prozent, verloren, die übrigen 13 Stämme zwischen 37·5 und 62·5 Prozent, d. h. durchschnittlich 50 Prozent. Die Stämme Cholera 70 und Baku sind darunter die ältesten. Die drei Krakaustämme stammen aus der Epidemie im Herbst 1914, alle übrigen waren zur Zeit des Versuches erst einige Wochen vorher isoliert. Im allgemeinen neigen danach frische Cholerastämme entschieden mehr zur Autolyse als alte, und im besonderen zeichnet sich der Stamm Baku

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LXXXIII. S. 276.

[2] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* Bd. L. S. 377.

Tabelle 5.

Autolyse verschiedener Cholerastämme.

Abgetötet am 15. XI. 1916 bei 54°, mit Karbol versetzt und verdünnt, wie bei Choleraimpfstoff üblich, d. h. im Vergleich mit einer frischen Aufschwemmung lebender Cholera bis zum Gehalt von 2 Ösen pro ccm. Nach Vergleich der Durchsichtigkeit mit einer frischen Aufschwemmung lebender Cholera hat der Impfstoff ... Prozent verloren.

Cholera-stamm	Verglichen am		
	23. XI. 16 (1 Woche)	21. XII. 16 (5 Wochen)	8. II. 17 (etwa 11 Wochen)
4744	25 %	37·5 %	37·5 %
3729	37·5	62·5	62·5
79	12·5	25	25
5688	0	62·5	62·5
Pandorma	25	62·5	75
5074	37·5	62·5	62·5
351	37·5	62·5	62·5
Aleppo	12·5	50	62·5
980	50	62·5	75
1021	25	50	50
1847	50	75	75
301	25	37·5	37·5
4812	50	62·5	75
Krakau 1	0	12·5	12·5
Krakau 16	37·5	56·25	56·25
Krakau 17	0	0	37·5
Baku	0	12·5	12·5
Cholera 70	37·5	37·5	37·5

durch eine sehr geringe Autolyse aus. Wir haben oben schon erwähnt, daß dieser Stamm zum Teil aus diesem äußeren Grunde vielfach zur Impfstoffherstellung benutzt worden ist, weil nämlich seitens einer Abnahmestelle die Impfstoffe auf Grund einer Durchsichtigkeitsprobe beurteilt und die zu dünn erscheinenden Proben als ungeeignet zurückgewiesen worden sind. Eine solche Beurteilung kann aber nach unseren sowie nach den Erfahrungen von Jötten und Ungermann nicht mehr als berechtigt anerkannt werden, und aus unseren hier mitgeteilten Versuchen geht zweifellos hervor, daß gerade die Kultur Baku wenig geeignet zur Impfstoffherstellung ist. Im allgemeinen wird man bei der Cholera zweifellos am besten tun, immer möglichst frische Kulturen und zwar am besten jedesmal mehrere zur Impfstoffherstellung zu benutzen; eine besondere Prüfung bezüglich der antigenen Wirkung und der Toxizität dürfte sich dann erübrigen.

Eine sehr starke Autolyse, nämlich einen scheinbaren Verlust von etwas über 90 Prozent, haben wir beim Cholera-Typhus-Mischimpfstoff beobachtet; offenbar bewirken hier die aus den Choleravibrionen stammenden Fermente eine besonders schnelle und weitgehende Auflösung auch der toten Typhusbazillen.

III. Versuche über aktive Immunisierung durch kutane Einreibung und über Resorption von Bakteriengiften durch die Haut.

Daß man durch kutane Einreibung von Bakterienkulturen starke Antikörperbildung auslösen kann, ist schon vor längerer Zeit durch die Versuche von Hoffmann[1] und von Kasten[2] bewiesen worden, die Kaninchen teils mit lebenden, teils mit abgetöteten Staphylokokken, Cholera- und Typhusbazillen eingerieben und danach hoch agglutinierende, bei Cholera und Typhus auch hohe Titer im Pfeifferschen Versuch erzielten. Die Autoren haben recht große Mengen von Material eingerieben; bei den Versuchen mit abgetöteten Bakterien rieb Hoffmann jeweils zwei bis drei, Kasten vier bis sechs Agarkulturen auf einmal ein. Die Verreibung geschah gründlich, sie dauerte bei Kastens Versuchen jeweils eine halbe Stunde. Neuerdings hat Petruschky[3] die aktive Immunisierung von Menschen — sowohl gegen die bei Tuberkulösen als Mischinfektionserreger in Betracht kommenden Kokken als auch gegen Cholera, Typhus und Ruhr — durch kutane Einverleibung abgetöteter Kulturen empfohlen, nachdem C. Spengler und er selbst die Anwendung von Tuberkulin auf demselben Wege mit gutem Erfolge erprobt hatten.

Wir haben nun einige Versuche mit aktiver Immunisierung auf kutanem Wege am Meerschweinchen ausgeführt und zwar zunächst nur mit Typhus; solche Versuche liegen unseres Wissens von anderer Seite bisher noch nicht vor.

Die Meerschweinchen wurden am Tage vorher mit Rasito enthaart, und der Impfstoff — je nach der Menge — etwa 3 bis 8 Minuten lang mittels eines Glasstabes gründlich verrieben. Dabei haben wir sehr konzentrierte Abschwemmungen benutzt, die etwa fünf Agarkulturen im Kubikzentimeter enthielten. Da wir von Anfang an annahmen, daß auf diesem Wege nur ein Teil des Antigens zur Resorption kommt, haben wir bei den ersten drei Versuchen zehnmal größere Dosen als bei der subkutanen Einspritzung genommen; in jedem Falle haben wir mit demselben Antigen gleichzeitig Meerschweinchen subkutan eingespritzt und zusammen mit den kutan behandelten Tieren nachgeprüft.

[1] *Hyg. Rundschau.* 1903.

[2] *Deutsche med. Wochenschr.* 1903. S. 637.

[3] *Münchener med. Wochenschr.* 1915. S. 145.



Gerade diese Versuche zeigen wiederum, wie notwendig es ist, bei jedem Einzelversuch einen derartigen Vergleich mit einer bekannten Immunisierungsmethode zu machen; bei den Versuchen, die in den zunächst folgenden Tabb. 6 bis 8 wiedergegeben sind, ist nämlich die Nachprüfung eine derart schwere gewesen, daß auch von den subkutan behandelten Tieren im Gegensatz zu den meisten unserer früheren Typhusversuche nur ganz wenige überlebten. Hätten wir die Kontrollen nicht gemacht, so würden wir die kutane Schutzimpfung sicherlich gar zu ungünstig beurteilt haben. Bei Versuch 7 ist der ungünstige Ausfall insofern überraschend, als sich aus der Virulenzprüfung bei den Kontrollen ergibt, daß die betreffende Typhuskultur damals gar nicht besonders hoch virulent war, während bei den Versuchen 6 und 8 allerdings die Kontrolltiere bis zur kleinsten Dosis, die wir versucht haben ($^1/_{16}$ bzw. $^1/_4$ Öse), herab in einem Tage gestorben sind.

Bei dem Versuch (Tab. 6) ist von den acht mit der größten Dosis (5 Ösen) kutan vorbehandelten Meerschweinchen nur eins gerettet worden, während die acht mit 1 bzw. $^1/_{10}$ Öse vorbehandelten Meerschweinchen sämtlich gestorben sind. Einige Tiere sind, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, durch ein Versehen außer mit Einreibungen auch noch mit Injektion kleinerer Impfstoffmengen vorbehandelt worden; da sie nicht geschützt waren, sondern sämtlich eingegangen sind, dürfen sie mit den anderen mitgerechnet werden.

Das Ergebnis zeigt, daß eine aktive Immunisierung gegen Typhus auf kutanem Wege möglich ist, aber anscheinend große Mengen von Antigen erfordert. Vergleicht man die subkutan vorbehandelten Tiere damit, so sind auch hier alle Tiere, die mit $^1/_{10}$ und $^1/_{100}$ Öse behandelt waren, eingegangen, während in früheren Versuchen (vgl. insbesondere Tab. 1 der vorigen Arbeit) solche Dosen in der Regel einen größeren oder kleineren Teil der Tiere geschützt hatten. Von den vier mit einer ganzen Öse behandelten Meerschweinchen waren drei geschützt. In diesem Versuche also hat die kutane Einverleibung auch bei zehnfach größerer Dosis ein schlechteres Resultat ergeben als die subkutane Einspritzung.

Nach unseren Erfahrungen ist es aber nicht möglich, auf Grund eines derartigen Versuches ein Urteil über solche quantitativen Verhältnisse abzugeben. In folgendem Versuche (Tab. 7) erscheint der Erfolg der kutanen Vorbehandlung an sich zwar ebenfalls nicht günstig; aber doch im Verhältnis zu dem recht schlechten Ausfall bei den subkutan vorbehandelten Tieren günstiger als im vorigen Versuche. Das einzige mit 10 Ösen eingeriebene Tier ist am Leben geblieben, ebenso eins von den drei mit 1 Öse eingeriebenen, während ein zweites verspätet einging. Demgegenüber sind von den drei subkutan mit 1 Öse vorbehandelten Meerschweinchen zwei am Leben geblieben und eins verspätet gestorben.

Tabelle 6.

Typhusimpfstoffversuch

mit kutaner Applikation am Meerschweinchen (Bauchhaut mit Rasito enthaart, Impfstoff bei 10 Ösen etwa 7 bis 10 Minuten, bei 1 und $^1/_{10}$ Öse 2 bis 3 Minuten mit Glasstab in die Haut eingerieben).

Impfstoff aus Ty 58 frisch hergestellt (am 1. X. 1916) und mit Karbol versetzt. 1 ccm enthält 50 Ösen.

Vorbehandelt am 13. X. 1916. Nachgeprüft nach drei Wochen am 2. XI. 1916 mit je 1 Öse Ty 58 intraperitoneal.

Kutan eingerieben					Subkutan injiziert				
Dosis in Ösen	Tier-Nr.	Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g		Dosis in Ösen	Tier-Nr.	Anfangsgewicht in g	Endgewicht in g	
5	1	270	345	†					
	2	197	227	†					
	3	160	225	†					
	4	180	256	lebt					
	5	255	290	†					
	6	255	290	†					
	7	290	320	†					
	8	245	280	†					
1	9	235	250	†	1	17	247	320	lebt
	10	285	340	†		18	222	285	„
	11	205	253	†		19	190	235	†
	12	213	283	†		20	265	328	lebt
$^1/_{10}$	13	200	220	†	$^1/_{10}$	21	222	265	†
	14	250	280	†		22	220	275	†
	15	240	302	†		23	188	235	†
	16	195	225	†		24	328	312	†
					$^1/_{100}$	25	241	300	†
						26	373	372	†
						27	270	335	†
						28	245	300	†

Anmerkung. Tier 5 bis 8 hat versehentlich außer 5 Ösen noch $^1/_{100}$ Öse subkutan, Tier 9 außer 1 Öse kutan noch $^1/_{10}$ Öse subkutan erhalten.

† = tot in 24 Stunden.

Kontrolle.

Nr. 29	1 Öse	350 g	†
„ 30	1 „	280	†
„ 31	$^1/_2$ „	270	†
„ 32	$^1/_4$ „	270	†
„ 33	$^1/_8$ „	260	†
„ 34	$^1/_{16}$ „	260	†



Übersichtstabelle.

Dosis in Ösen	Kutan eingerieben	Subkutan injiziert
5	8 : 1	—
1	4 : 0	4 : 3
$^{1}/_{10}$	4 : 0	4 : 0
$^{1}/_{100}$	—	4 : 0
zusammen	16 : 1	12 : 3

Die kutane Verreibung von $^{1}/_{10}$ Öse hat von drei Tieren keins, die subkutane Einspritzung derselben Menge von vier Tieren eins gerettet.

Nebenher sind bei dem Versuche noch zwei andere Impfstoffe subkutan angewendet worden, nämlich ein etwa vier Monate alter polyvalenter, für die Impfungen am Menschen hergestellter Typhusimpfstoff, sowie ein über ein Jahr alter Typhus- und Choleramischimpfstoff, der bereits in dem Choleraversuch (Tab. 3) benutzt wurde. Auch diese beiden Impfstoffe haben einen sehr schlechten Erfolg gehabt, von 13 Tieren ist nur eins, das mit einer ganzen Öse vorbehandelt war, am Leben geblieben, fünf sind verspätet eingegangen (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7.

Versuch mit Typhusimpfstoff am Meerschweinchen.

Vorbehandelt am 30. XI. 1916. — Nachgeprüft nach etwa fünf Wochen am 7. I. 1917 mit 1 Öse Ty 58 intraperitoneal.

Dosis in Ösen	Tier-Nr.	I Impfstoff hergestellt am 1. X. 16 von Ty 58, mit Karbol 1 ccm = 50 Ösen kutan eingerieben		Tier-Nr.	II Dasselbe wie in I, subkutan injiziert		Tier-Nr.	III Mischimpfstoff (Ty-Chol) vom 4. XI. 15 mit Karbol subkutan injiziert		Tier-Nr.	IV Polyvalenter Typhusimpfstoff mit Karbol vom 28. VII. 16 subkutan injiziert	
		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g		Anf.-Gew. in g	Endgewicht in g
10	1	370	395 lebt									
1	2	315	265 „	8	250	235 lebt	16	215	275 +	24	300	230 lebt
	3	190	230 +	9	330	340 „	17	250	260 ×			
	4	310	340 ×	10	215	220 ×						
$^{1}/_{10}$	5	370	385 +	11	180	225 +	18	250	280 ×	25	260	265 ×
	6	305	250 +	12	330	365 lebt	19	225	260 +	26	285	285 +
	7	190	235 +	13	170	170 +	20	255	260 ×			
				14	235	245 +						
$^{1}/_{100}$				15	245	250 +	21	315	300 ×	27	225	310 +
							22	240	260 +	28	305	295 +
							23	255	285 +			

Kontrolle.

Nr. 29	1 Öse	450 g	+
„ 30	1 „	410	lebt
„ 31	1/2 „	270	×
„ 32	1/8 „	240	lebt
„ 33	1/16 „	260	×

+ tot nach 24 Stunden. × tot nach 48 Stunden.

Übersichtstabelle.

Dosis	I Ty 58 kutan	II Ty 58 subkutan	III Misch-impfstoff subkutan	IV Polyvalent. Ty-Impfstoff subkutan	II, III u. IV zusammen
10 Ösen	1 : 1	—	—	—	—
1 Öse	3 : 2 (1)	3 : 3 (2)	2 : 1 (0)	1 : 1	6 : 5 (3)
1/10 „	3 : 0	4 : 1	3 : 2 (0)	2 : 1 (0)	9 : 4 (1)
1/100 „	—	1 : 0	3 : 1 (0)	2 : 0	6 : 1 (0)
Zusammen	7 : 3 (2)	8 : 4 (3)	8 : 4 (0)	5 : 2 (1)	—
Ohne 1/100 Öse	—	7 : 4 (3)	5 : 3 (0)	3 : 2 (1)	—

Die nächste Tab. 8 umfaßt nur wenige Tiere und läßt um so weniger einen sicheren Schluß auf den Erfolg kutaner Vorbehandlung zu, als auch die subkutane Einspritzung bei sechs Meerschweinchen nur einmal Erfolg hatte. Die sechs eingeriebenen Tiere sind sämtlich eingegangen, davon nur eins der beiden mit 1/10 Öse behandelten verspätet (vgl. Tab. 8).

Tabelle 8.

Typhusimpfstoffversuch.

Der Typhusimpfstoff wurde aus dem Stamm 58 hergestellt und mit Karbol versetzt; er enthält in 1 ccm 50 Ösen.

Vorbehandelt am 4. III. 1917. — Nachgeprüft nach etwa einem Monat am 5. IV. 1917 mit Ty 58.

Dosis in Ösen	Tier-Nr.	Kutan eingerieben: Anfangsgew. in g	Kutan eingerieben: Endgewicht in g		Tier-Nr.	Subkutan injiziert: Anfangsgew. in g	Subkutan injiziert: Endgewicht in g	
10	1	280	305	+				
1	2	255	250	+	7	280	370	lebt
	3	240	260	+	8	295	355	+
	4	270	260	+				
1/10	5	285	300	+	9	210	230	+
	6	195	220	×				
1/100					10	255	270	+
					11	305	370	×
					12	225	280	+



Kontrolle.

Nr. 13	1 Öse	375	×
„ 14	1 „	350	+
„ 15	1 „	245	+
„ 16	$^1/_2$ „	257	+
„ 17	$^1/_4$ „	227	+

+ tot nach 24 Stunden. × tot nach 48 Stunden.

Übersichtstabelle.

Dosis	Kutan eingerieben	Subkutan injiziert
10 Ösen	1 : 0	
1 Öse	3 : 0	2 : 1
$^1/_{10}$ „	2 : 1 (0)	1 : 0
$^1/_{100}$ „		3 : 1 (0)
Zusammen	6 : 1 (0)	6 : 2 (1)

Im folgenden Versuch 9 ist infolge einer weniger schweren Infektion das Ergebnis sowohl bei der kutanen wie der subkutanen Vorbehandlung der Tiere — die hier in beiden Fällen mit denselben Dosen (6, 0·6 und 0·06 Ösen) erfolgte — erheblich günstiger; dabei hatten in beiden Fällen die großen Dosen bei der Vorbehandlung keinen besseren, zum Teil sogar schlechteren Erfolg als die kleinen. Im ganzen sind von sechs kutan vorbehandelten Tieren drei, von elf subkutan vorbehandelten acht geschützt gewesen (vgl. Tab. 9).

Tabelle 9.

Versuch mit Typhusimpfstoff.

1 ccm enthält 30 Ösen; hergestellt am 30. IV. 1917, mit Karbol versetzt. Dauer der Einreibung bei 6 Ösen 7 bis 10 Minuten, bei 0·6 und 0·06 Ösen 2 bis 3 Minuten.

Vorbehandelt am 7. V. bzw. 15. V. 1917. — Nachgeprüft mit einer Öse Ty 58 intraperitoneal am 1. VI. 1917.

Vorbehandlung	Kutan		Subkutan	
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Anfangsgewicht	Endgewicht
6·0 Ösen	215 g	205 g ×	210 g	240 g lebt
	180	165 ×	215	235 „
	200	185 lebt	170	200 „
			250	315 +
			210	265 ×
0·6 „	270	255 lebt	195	195 lebt
	165	150 ×	215	210 „
			215	235 „
			170	200 „
0·06 „	257	245 lebt	225	263 ×
			227	225 lebt

Kontrolle: 145 g 1 Öse ×.

× tot innerhalb 24 Stunden; + tot innerhalb 48 Stunden.

Aus Mangel an Versuchstieren haben wir größere Versuchsreihen mit kutaner Einverleibung zunächst nicht durchführen können. Die mitgeteilten Beobachtungen dürften aber bereits beweisen, daß eine Immunisierung unter den gewählten Bedingungen auf kutanem Wege möglich ist, daß sie aber, wie wohl von vornherein zu erwarten war, wesentlich schlechtere Ergebnisse liefert wie die subkutane Behandlung mit den gleichen Dosen.

Wir haben hier, wie bei den vorhergehenden Choleraversuchen, auch diejenigen ausführlich wiedergegeben, die so ungünstig ausgefallen sind, daß sie für sich allein ein wenig geeignetes Material zur Beantwortung der Frage liefern, um deretwillen sie angestellt wurden. Sie sind aber unseres Erachtens in anderer Hinsicht von Interesse: sie zeigen wiederum, wie unzutreffend die häufig wiederholte Behauptung ist, als gelänge die Immunisierung von Meerschweinchen gegen Typhus und Cholera mit abgetöteten Kulturen so sicher, daß sich schon darin ein grundsätzlicher Unterschied gegenüber dem Erfolg der Schutzimpfungen gegen die natürliche Infektion beim Menschen zeige. Das ist nach unseren ausgedehnten Beobachtungen nicht der Fall; im besonderen sahen wir, daß sich bei manchen Versuchen aus Gründen, die wir nicht kennen, die Wirkung der Schutzimpfung vorwiegend in einem langsameren Verlauf, also nur in einer Abschwächung der Infektion äußerte, ähnlich wie es offenbar oft bei schutzgeimpften Menschen der Fall ist. Wir kommen also im Gegensatz zu vielen anderen Untersuchern immer wieder zu dem Schluß, daß die Ergebnisse der aktiven Immunisierung gegen Typhus (und wohl auch gegen Cholera) in allen wesentlichen Punkten eine geradezu auffallende Übereinstimmung bei Mensch und Tier zeigen und daß daher Rückschlüsse von den Beobachtungen an unseren kleinen Versuchstieren auf die Verhältnisse beim Menschen in demselben Grade zulässig sind wie bei solchen Krankheiten, für deren Erreger Menschen und Tiere, im Gegensatz zu Typhus und Cholera, in gleicher Weise empfänglich sind. Bezüglich der weiteren Begründung dieser Anschauung sei auf eine demnächst erscheinende Arbeit von Neufeld und Landau verwiesen.

Auch bezüglich der Wirkung kleiner und großer Impfstoffmengen scheinen uns die Tierversuche mit den Erfahrungen an schutzgeimpften Menschen, soweit die Statistiken ein Urteil darüber gestatten, ganz gut übereinzustimmen. Betrachtet man die in unserer früheren und in der vorliegenden Arbeit mitgeteilten Versuche im Zusammenhang, so kann unserer Ansicht nach gar kein Zweifel darüber sein, daß bei einem genügend großen Material stets eine deutliche und erhebliche Zunahme des Impfschutzes mit steigender Dosis zutage tritt, daß aber bei kleineren



Versuchsreihen (z. B. in Tab. 2) dieses Verhalten sehr oft nicht erkennbar ist, ja, bei manchen Versuchen, wie bei dem zuletzt (in Tab. 9) mitgeteilten, sich in das Gegenteil zu verkehren scheint, ohne daß ein besonderer Grund dafür ersichtlich ist. Zweifellos können bisweilen sehr kleine Dosen (nach unserem letzten Versuch auch bei kutaner Einverleibung) einen vollen Immunisierungserfolg haben.

Wir fassen nachstehend in Tab. 10 die Ergebnisse der Versuche 6 bis 9 zusammen. Die Zusammenstellung zeigt deutlicher als die Einzeltabellen das schnelle Nachlassen der Schutzwirkung bei Verringerung der Impfstoffmenge. Wie bei den Choleraversuchen scheinen sehr große Dosen wieder etwas schlechter zu wirken; 5 bis 10 Ösen sind aber für ein kleines Meerschweinchen eine so außerordentliche Menge, daß man sie mit den am Menschen angewandten Mengen wohl nicht gut vergleichen kann.

Bei den Kutanversuchen ist der Einfluß der Dosierung kaum erkennbar. Offenbar wird hier nur wenig resorbiert, so daß ähnliche Bedingungen vorliegen, wie bei den in der vorigen Arbeit wiedergegebenen Versuchen mit ganz kleinen Impfstoffdosen, die ebenfalls keinen regelmäßigen Abfall zeigen.

Im ganzen überlebten von 29 subkutan behandelten Tieren dauernd 15, d. h. 51·7 Prozent, von 35 kutan behandelten 6, d. h. 17·1 Prozent.

Tabelle 10.

Zusammenfassung der Tabellen 6 bis 9.

Dosis der Vorbehandlg.	5—10 Ösen	$^1/_2$—1 Öse	0·06–0·1 Öse	0·01 Öse	Zusammen 10—0·1 Ösen
Kutan	13 : 3	12 : 3 (2)	10 : 2 (1)	—	35 : 8 (6)
Subkutan	5 : 4 (3)	13 : 11 (10)	11 : 2	8 : 1 (0)	29 : 17 (15)

13 : 11 (10) bedeutet: von 13 Tieren überleben nach 24 Stunden 11, dauernd 10 Tiere.

Um uns über die Resorption von spezifischen Bakterienstoffen bei kutaner Einverleibung zu orientieren, haben wir noch einige Versuche gemacht, bei denen Kaninchen mit abgetöteten Shiga-Ruhrbazillen eingerieben wurden. Zwei Kaninchen vertrugen die Einreibung von $^1/_2$ bzw. von $2^1/_2$ Ösen, während die intravenöse Einspritzung derselben abgetöteten Kultur noch in der Dosis von $^1/_{10}$ Öse in acht Tagen, in der Dosis von $^1/_2$ Öse in zwei Tagen tötete. Als wir die beiden kutan behandelten Tiere



etwa 14 Tage später mit 5 Ösen einrieben, starben sie beide in sechs bzw. zehn Tagen. Die Giftigkeit war hiernach also bei kutaner Verreibung etwa 25mal geringer als bei intravenöser Einspritzung.

IV. Uber Abschwächung der Giftigkeit von Impfstoffen beim Ablagern.

In unserer ersten Arbeit haben wir Beobachtungen von Professor Lippmann mitgeteilt, wonach sich die Typhusimpfstoffe am Menschen bei Verwendung bald nach der Herstellung als ganz unerwartet giftig erwiesen; sowohl die lokale Reaktion als auch die allgemeine Reaktion war sehr viel stärker als bei etwas älteren Impfstoffen derselben Herstellung. Diese Tatsache war früher nicht bekannt, sie ist von erheblicher praktischer Wichtigkeit, und es ist wahrscheinlich, daß die außerordentlich starken Reaktionen, die seinerzeit bei den Typhusimpfungen unserer südwestafrikanischen Truppen beobachtet wurden, nicht allein auf die großen Dosen, die damals gegeben wurden, sondern zum Teil auch auf die Verwendung frischen Impfstoffes zurückzuführen sind.

Ich selbst habe bei sehr zahlreichen, für das Rote Kreuz ausgeführten Impfungen gesehen, daß der eine Zeitlang verwendete Impfstoff aus dem Typhusstamm S innerhalb der ersten Wochen, sogar bis zur vierten Woche, nach der Herstellung auffallend starke örtliche und allgemeine Reaktionen auslöst; dabei ist diese alte und avirulente Kultur von erheblich schlechterer antigener Wirkung als andere frische Kulturen.

Wir haben nun versucht, diesen Vorgang der Abschwächung der Giftigkeit im Tierversuch zu verfolgen. Hierzu eignet sich aber unser Cholera- und Typhusimpfstoff nicht, da derselbe für Meerschweinchen und auch für Mäuse von vornherein zu wenig giftig ist; dagegen lassen sich solche Versuche mit Kulturen aus der Paratyphusgruppe, die ja zum Teil bekanntlich eine sehr hohe Giftigkeit besitzen, anstellen. Ich möchte hier nun einen Versuch anführen, den Herr Dr. Hans Landau gelegentlich anderer Versuche über die Immunisierung gegen Mäusetyphus gemacht hat, und der die starke Abschwächung, die ein derartiger Impfstoff innerhalb einiger Wochen erleiden kann, sehr deutlich veranschaulicht (vgl. Tab. 11).

Im diesem Versuche ist die Grenzdosis der Giftigkeit des Mäusetyphusimpfstoffes für Mäuse innerhalb von fünf Wochen von $^1/_{20}$ auf $^1/_5$ Öse, innerhalb der nächsten drei Wochen auf $^1/_2$ Öse gesunken, der Impfstoff hat also durch acht Wochen langes Stehen bei Zimmertemperatur etwa 90 Prozent seiner Giftigkeit verloren.



Tabelle 11.

Rückgang der Giftigkeit des Mäusetyphusimpfstoffes vom 11. X. 1916.

Der Impfstoff steht im Dunkeln, bei Zimmertemperatur. Er ist durch Erhitzen auf 56 bis 58° hergestellt und mit $^1/_2$ Prozent Karbol versetzt. Er enthält 4 Ösen Kultur in 1 ccm.

Frischer (3 Tage alter) Impfstoff.

1. **Maus erhält $^1/_{50}$ Öse Impfstoff subkutan:** lebt.
2. „ „ $^1/_{20}$ „ „ „ +
3. „ „ $^1/_{20}$ „ „ „ lebt.

5 Wochen alter Impfstoff.

1. **Maus erhält $^1/_{10}$ Öse Impfstoff subkutan:** lebt.
2. „ „ $^1/_5$ „ „ „ +
3. „ „ $^1/_5$ „ „ „ lebt.

8 $^1/_2$ Wochen alter Impfstoff.

1. **Maus erhält $^1/_2$ Öse Impfstoff subkutan:** +
2. „ „ $^1/_2$ „ „ „ lebt.

Ein anderer Versuch zeigte den Einfluß der Temperatur auf die Abschwächung der Giftwirkung des Mäusetyphusimpfstoffes. In diesem Fall schwächte sich der Impfstoff beim Stehen während einiger Wochen in einem während der strengen Winterkälte sehr mangelhaft geheizten Zimmer zunächst nicht wesentlich ab; einige Wochen später war die Abschwächung noch verhältnismäßig gering, während eine inzwischen bei 22° gehaltene Probe des gleichen Impfstoffes weit stärker abgeschwächt war.

Ergebnisse.

1. Ein aus einem älteren Cholerastamm (Baku) hergestellter Impfstoff wirkte wesentlich schlechter als ein Impfstoff aus einem Gemisch von mehreren frisch isolierten Cholerastämmen. Mit Rücksicht auf die Degenerationserscheinungen, denen Cholerakulturen erfahrungsgemäß bei längerer Fortzüchtung im Laboratorium unterliegen, empfiehlt sich die Verwendung möglichst frischer Kulturen zur Impfstoffherstellung.

2. Impfstoffe aus verschiedenen Cholerastämmen zeigen große Unterschiede bezüglich der Autolyse; frische Stämme zeigen im Durchschnitt stärkeren Zerfall als ältere. Es ist daher nicht zu empfehlen, zu Impfstoffen solche Stämme auszuwählen, die, wie der Stamm Baku, besonders geringe Autolyse zeigen. Wegen der fortschreitenden Autolyse ist es un-



möglich, den Antigengehalt eines Choleraimpfstoffes auf Grund einer Durchsichtigkeitsprobe auch nur annähernd richtig abzuschätzen.

3. Durch Einreibung von abgetöteten Typhuskulturen in die Haut gelingt beim Meerschweinchen eine aktive Immunisierung; der Immunisierungserfolg ist erheblich geringer als bei subkutaner Injektion der gleichen Dosen.

Auch bei Einreibung abgetöteter Ruhrbazillen bei Kaninchen gelangt ein Teil der spezifischen Gifte zur Resorption.

4. Entsprechend der früher gemachten Beobachtung, daß frisch hergestellte Impfstoffe beim Menschen sehr starke Reaktionen hervorrufen, ergab sich bei Prüfung eines Mäusetyphusimpfstoffes an Mäusen, daß derselbe im frischen Zustand (drei Tage nach der Herstellung) etwa zehnmal giftiger war als nach zwei Monate langer Aufbewahrung.



Ein neuer Typus aus der Gruppe der Ruhrbazillen als Erreger einer größeren Epidemie.

Von

Privatdozent Dr. **K. E. F. Schmitz,**
zurzeit Hygieniker bei einem A.-K.

(Hierzu Taf. VII u. VIII.)

Einleitung.

Die Bakteriologie der Ruhr hatte nach den Entdeckungen Shigas, Kruses, Flexners und anderer zu Ende des vorigen und zu Anfang des jetzigen Jahrhunderts nur wenig grundlegende Fortschritte zu verzeichnen. Nachdem einmal von den genannten Autoren die Erreger dieser Erkrankung einwandfrei festgestellt worden waren, hätte man erwarten können, daß, ähnlich wie bei den anderen bazillären Erkrankungen, die Ätiologiefrage in kurzer Zeit einheitlich gelöst werden könne. Überraschenderweise zeigte sich jedoch, daß eine Erkrankung, die sich in ihrem klinischen Ablaufe (mit Ausnahme ihrer Mortalitätsziffer) und ihrem pathologisch-anatomischen Aussehen fast vollkommen gleich blieb, durch eine ganze Reihe von Bakterientypen hervorgerufen wurde, die sich zum Teil durch wichtige Kulturmerkmale voneinander schieden.

Aber auch die kulturell verschiedenen Gruppen erschienen durchaus nicht einheitlich. Von den verschiedenen Autoren wurde bisher zwar bestätigt, daß sich der eigentliche, zuerst von Shiga und Kruse beschriebene und von dem letzteren Autor als der alleinige echte Ruhrerreger angenommene Bazillus immer in der gleichen Weise kulturell und agglutinatorisch verhielt. Nicht so indes bei der Gruppe der Pseudodysenteriebazillen, wie sie im Gegensatz zu den echten von Kruse benannt wurden. Diese Gruppe ließ sich schon kulturell in verschiedene Typen auflösen, und besonders Kruse und seiner Schule gelang es weiterhin, mit Hilfe der Agglutination eine große Anzahl von verschiedenen Rassen in dieser Gruppe festzustellen.

Die Merkmale der Typen Flexner, Y, Strong und der Kruseschen Rassen A, B, C, D usw. sind genügend bekannt, so daß ich über die-



selben hinweggehen kann. Auch hier war bald einigermaßen eine Stabilität des bereits Bekannten erreicht. Wohl gelang es hin und wieder, neue Rassen der Pseudodysenteriebazillen zu finden, und es würden wohl noch öfter solche gefunden werden können, wenn in jedem Falle, wo ein Ruhrfall zur bakteriologischen Diagnose kommt, eine genaue Bestimmung des betreffenden Bazillus vorgenommen würde. Aber wenn man sich der Hoffnung hingegeben hatte, daß diese genauere Feststellung der verschiedenen Eigenschaften der verschiedenen Typen uns nun in der Bakteriologie und vor allem der Epidemiologie der Ruhr klarer sehen lassen würde, so sah man sich durch die einander vielfach widersprechenden Befunde der verschiedenen Autoren bald in dieser Hoffnung getäuscht.

Zunächst stellte es sich heraus, daß die besonders von Lentz angegebenen Kulturmerkmale der verschiedenen Typen, mit Ausnahme des Shiga-Krusebazillus, durchaus nicht für jeden Bazillus auf unbestimmte Zeit gleich blieben. Man beobachtete bei älter werdenden Kulturen, daß sie die Fähigkeit, bestimmte Zuckerarten zu vergären, verlieren konnten, ja auch, daß sich andere Fähigkeiten einstellten. Es mußte deshalb bei der kulturellen Feststellung des Typus unbedingt darauf gesehen werden, welche Eigenschaften er bei der ersten Herauszüchtung hatte. Diese sollten allerdings für die verschiedenen Typen verbindlich bleiben.

Dann kam mit dem Weltkriege und den in seinem Gefolge in den verschiedensten Gegenden aufflackernden Ruhrepidemien eine Fülle von Erfahrungen, die das Bild noch weiter verwirrten. Schon früher war gelegentlich berichtet worden, daß bei derselben Epidemie verschiedene Ruhrtypen festgestellt worden waren. Jetzt mehrten sich jedoch diese Angaben ganz bedeutend. Es wurden von verschiedenen Autoren Beobachtungen gemeldet, die im großen und ganzen alle dasselbe zu lehren schienen.

Es war kein Wunder, daß bei solcher Lage der Dinge die Epidemiologie der Ruhr, wie wir sie uns vorher vorgestellt hatten, eine gewisse Erschütterung erhielt, ja manche gingen so weit, die Frage der Ätiologie der Ruhrbazillen an der Erkrankung anzuzweifeln. Sie wollten in denselben nur Begleitbakterien erblicken, die, ähnlich wie die Streptokokken beim Scharlach, zwar immer die Ruhrinfektion begleiten, jedoch nicht an derselben ursächlich beteiligt sind. Andere vertraten die Meinung, daß die Ruhrbazillen sich durch Schädigungen, die den Darm trafen, durch Kälte, Nässe, Übermüdung, schlechte Ernährung usw. aus den Colibazillen entwickeln könnten. Besonders Seligmann[1] bemühte sich jüngst, in langen Untersuchungen festzustellen, ob Anhaltspunkte für eine solche Umwandlung der Ruhrbazillen aus den Bakterienbefunden festgestellt

[1] *Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. LXXIX. H. 2.



werden konnten. Es gelang ihm auch, eine ganze Reihe von Bazillen zu isolieren, die zwischen dem echten Coli und dem typischen Shiga-Krusebazillus gewissermaßen eine Brücke schlagen, so daß er von dem Eindruck spricht, als wenn in dieser Reihe eine Art Entwicklungsgang zu sehen sei, in dem vielleicht noch manche Zwischenstationen fehlen, der aber doch wohl wirklich vorhanden sein könnte. Besonders betont er, daß auf der Höhe der Epidemien fast ausschließlich die typischen Ruhrbazillen gefunden werden konnten, daß die abweichenden Formen zu Beginn und zu Ende auftraten. Dadurch erscheint ihm die Annahme von dem Neuentstehen des typischen infektiösen Materials bei jeder Epidemie eine gewisse Bestätigung zu erfahren.

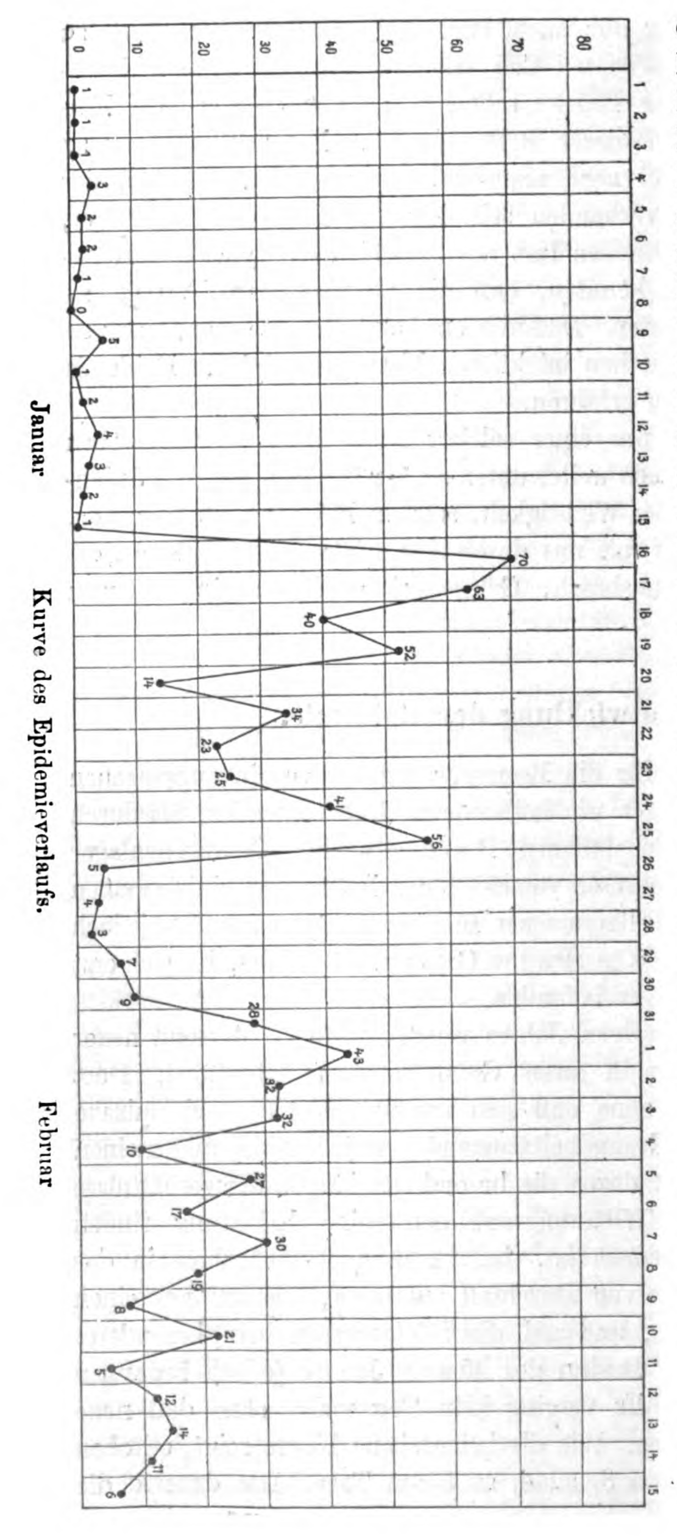
Mit den Gründen, die uns einer solchen Annahme entgegenzustehen scheinen, werden wir uns noch weiter unten zu beschäftigen haben. Jedenfalls war es aber von großer Wichtigkeit, solchen Befunden nachzugehen, und begrüßten wir es daher, als uns durch eine größere Ruhrepidemie, die in einem Gefangenenlager ausbrach, Gelegenheit zu eigenen Forschungen gegeben wurde.

I. Die Entwicklung der Epidemie.

Die Verhältnisse lagen für die Beantwortung der vorhin angezogenen Fragen insofern hier günstiger wie bei anderen Ruhrepidemien, als durch die Isolierung der epidemiebefallenen Bevölkerung im Gefangenenlager das Durcheinandergehen mehrerer verschiedener Epidemien einigermaßen unwahrscheinlich ist. Mit vollkommener Bestimmtheit konnte dies jedoch nicht angenommen werden, da es sich um Gefangene handelte, die sich erst kurze Zeit im Gefangenenlager befanden.

Im Monat November vorigen Jahres wurden mehrere Tausend neuer Gefangener fast gleichzeitig in unser Gefangenenlager überführt. Dort verblieben sie einige Zeit, ohne daß sich irgend besondere epidemische Krankheiten zeigten. Der Gesundheitszustand war jedoch im allgemeinen nicht günstig, was zunächst durch die besonderen Ernährungsverhältnisse und die Einwirkung der Witterungsunbilden seine Erklärung finden konnte. Von Wichtigkeit jedoch ist, daß gleich nach Aufnahme in das Gefangenenlager auch Fälle von Durchfall auftraten, die anfangs einen harmlosen Charakter zeigten, und auf die infolgedessen kein besonderes Gewicht gelegt wurde. Mit Beginn des Monats Januar jedoch begannen die Fälle sich zu mehren. Es verging kein Tag mehr, ohne daß neue Fälle zur Beobachtung kamen. Wie die beigegebene Kurve zeigt, erhoben sich auch bald die Zahlen zu 3, zu 4, zu 5 am Tage. Das dauerte die





Kurve des Epidemieverlaufs.

erste Hälfte des Januar hindurch. Da die Erkrankungen so gar nicht aufhören wollten, wurde am 16. Januar 1917 eine allgemeine Untersuchung angeordnet, da mit der Möglichkeit zu rechnen war, daß sich viele Kranke der Behandlung entzogen. Das Ergebnis dieser Untersuchung waren auch gleich 70 Krankheitsverdächtige. Am nächsten Tage 63 und so fort. Wie die Kurve zeigt, blieben die Erkrankungszahlen bis gegen Mitte Februar auf ziemlicher Höhe, dann gehen sie langsam zurück. Es zeigten sich nicht mehr Erkrankungen an jedem Tage; immerhin traten bis in den Monat März hinein noch einzelne Fälle auf. Dieser letzte Teil ist in der Kurve nicht mehr aufgenommen, da er nichts Besonderes mehr darbietet.

Wenn wir von dem Sprung auf 70 Erkrankungen am 16. Januar absehen, der ja nur künstlich hervorgerufen ist durch die genaue Massenuntersuchung, so haben wir somit das typische Bild einer Kontaktepidemie: langsamer schleichender Beginn, dessen Verborgen-

bleiben noch dadurch begünstigt wurde, daß die Epidemie im allgemeinen einen ziemlich milden Charakter besaß. Insgesamt waren es 815 Fälle Von diesen zeigten jedoch nur 104 typische blutigschleimige Stühle. Die übrigen 711 litten nur an einfachen, jedoch sehr häufigen Durchfällen. Daß diese Durchfälle jedoch ätiologisch durch die Ruhrepidemie bedingt waren, können wir aus anderen Umständen schließen, die wir nachher noch besprechen wollen.

Erschwert war das Urteil über die Schwere der Epidemie noch besonders dadurch, daß nebenher eine heftige Lungenentzündung unter den Gefangenen herrschte, die ebenfalls eine ganze Reihe Opfer forderte. Von den 104 typischen Kranken sind 5 jedoch an der Ruhrinfektion ohne anderen Krankheitsbefund gestorben. Außerdem starben in Komplikation mit Lungenentzündung von 815 Gesamtkranken 58. Ein genaues Prozentverhältnis der Mortalität läßt sich infolgedessen nicht errechnen.

Epidemiologisch von Wichtigkeit ist noch folgende Tatsache: Während der ganzen Zeit, wo die Epidemie sich auf ihrem Höhepunkt befand, herrschte die strenge Winterkälte des Winters 1917 mit Temperaturen von -10^{0} am Tage und weniger als 20^{0} in der Nacht. Es ist interessant, festzustellen, daß trotzdem eine solche Epidemie um sich greifen konnte. Früher dachte man doch, daß die Ruhr vorwiegend eine Sommererkrankung sei. Allerdings muß zugegeben werden, daß verschiedene disponierende Momente in hohem Maße vorhanden waren. Die besondere Ernährungslage, die geradezu unglaubliche Unsauberkeit der Gefangenen, ihre passive Resistenz gegenüber allen Maßnahmen, zusammen mit ihrer Indolenz gegenüber diesen Ereignissen, das gedrängte Zusammenwohnen, der rege persönliche Verkehr, der dem romanischen Charakter entsprechend zwischen den einzelnen Persönlichkeiten herrschte, und schließlich die starken Unbilden der Witterung, die noch dadurch erschwert wurden, daß der Kohlenmangel des dritten Kriegswinters eine genügende Heizung der leichten Holzbaracken, in denen die Gefangenen untergebracht waren, erschwerte. Alles dies wirkte zusammen, um die Epidemie zu der Entfaltung zu bringen, daß sie 10 Prozent des Gesamtbestandes der Gefangenen ergreifen konnte.

Wie schon betont, war im großen und ganzen der Charakter der Epidemie ziemlich gutartig. Man kann überzeugt sein, daß, wenn die oben genannten disponierenden Faktoren nicht vorhanden gewesen wären, es kaum zu einer größeren Krankenzahl gekommen wäre.

Daß es sich aber um eine Ruhrepidemie handelte, zeigte der vollkommen ruhrartige Verlauf. Es traten bei den frisch Erkrankten sehr häufige, dünnflüssige Stühle auf, die mit Blut, Schleim und Eiter ver-

mengt waren. Sehr oft gingen auch große Fetzen der Schleimhaut ab. Dabei schlechtes Allgemeinbefinden, Fieber usw. Die Dauer der Erkrankung war gewöhnlich bis zur Wiederkehr von normalen Stühlen 10 bis 14 Tage; die vollständige Genesung war gewöhnlich in 4 bis 6 Wochen erlangt. Auch der pathologisch-anatomische Befund stützte die klinische Annahme durchaus. Es sei hier ein Auszug aus einem Sektionsprotokoll gegeben, das über Zustände im Darm Mitteilung macht, wie sie bei allen an der Ruhr Gestorbenen gefunden werden konnten. Die in Komplikation mit Lungenentzündung Gestorbenen wurden nur zum kleinen Teil seziert.

P. L. Gestorben am 10. März 1917.

„Die Mesenterialdrüsen des ganzen Darmes sind stark geschwollen, von dunkelroter Farbe, sämtliche Gefäße stark injiziert. Die Schleimhaut des Jejunums ist besonders auf der Höhe der Falten stark injiziert, auch finden sich in ihr zahlreiche punktförmige Blutungen.

Die Wand des ganzen Dickdarmes ist sehr brüchig. Im ganzen Verlauf des Dickdarmes ist die Schleimhaut stark geschwollen und dunkelblaurot verfärbt. In ihr befinden sich zahllose, unregelmäßig begrenzte Geschwüre mit etwas unterminierten Rändern, deren Grund mit festhaftenden, gelbgrünlichen Belägen bedeckt ist."

Es ist festzustellen, daß es sich also nach klinischem wie pathologisch anatomischem Befunde um eine Ruhr gehandelt hat.

II. Untersuchungen über den Erreger der Epidemie.

A. Isolierung der verdächtigen Stäbchen.

Als die Fälle anfingen, sich zu häufen, wurde uns von dem Gefangenenlazarett gleich eine größere Anzahl Stühle eingesandt, und dieselben wurden, da man über die Art der Erkrankung noch nicht vollkommen klar war, auf Typhus, Paratyphus-, Ruhr- und Cholerabakterien untersucht. Von diesen Untersuchungen verliefen jedoch zunächst alle negativ. Es konnte dies auf die mangelhafte Einsendung zurückzuführen sein. Es handelte sich bei diesen ersten Proben nicht um typische eiterig-blutige Abgänge, sondern um fäkal aussehende gewöhnliche Durchfallstühle. Zu den folgenden Untersuchungen begab ich mich daher selbst in das Gefangenenlager, und wurden nun dort von einer Reihe von Kranken Stuhlproben entnommen und sofort am Krankenbett auf die Diagnosenplatten ausgestrichen. Letztere wurden sodann unter Warmhaltung in die Räume der bakteriologischen Untersuchungsstelle geschafft und dort sofort in den Brutschrank getan. Bei den späteren Abnahmen wurden gewöhnlich zwei Proben entnommen; zuerst eine, die in der be-



schriebenen Weise gleich am Krankenbett ausgestrichen wurde, und eine zweite, die ebenfalls unter Warmhaltung nach unserem Laboratorium geschafft und dort erst weiter verarbeitet wurde.

Auf diese Weise wurde eine ganze Anzahl von Kranken untersucht. Die Gesamtzahl der auf Bakterien Untersuchten war 79. Alle konnten sie nicht untersucht werden, da deren Zahl viel zu groß gewesen ist. Wir hätten das Material sonst nicht unter den nötigen Vorsichtsmaßregeln den weiten Weg vom Gefangenenlager bis in die Untersuchungsstelle schaffen können. Auch sollte wegen der bestehenden Knappheit an Agar möglichst gespart werden. Bei unseren Abnahmen im Gefangenenlager wurden wir in zuvorkommendster und dankenswertester Weise von den Herren Ärzten des Gefangenenlazaretts gefördert und unterstützt.

Wie schon oben kurz angedeutet wurde, war als Hauptziel der Untersuchungen vorgenommen worden, festzustellen, ob bei dieser Epidemie, die einen durchaus einheitlichen Charakter trug, wieder alle möglichen Typen von Ruhrbazillen gefunden werden konnten. Insbesondere schien es mir wichtig, festzustellen, ob bei ein und demselben Kranken verschiedene solcher Übergangstypen, wie sie Seligmann beschrieben hat, gefunden werden konnten. Denn wenn wirklich bei jeder Epidemie das Ruhrvirus neu aus normalen Darmbewohnern entsteht, so müßte man doch fordern, diese Übergänge bei einem Kranken wenigstens zum Teil vertreten zu finden.

Es wurde deshalb darauf Bedacht genommen, von jeder Platte möglichst viel Kolonien abzuimpfen. Alles, was irgend verdächtig war, wurde herausgezüchtet und zu bestimmen gesucht. Sämtliche Herauszüchtungen und Feststellungen wurden von mir selbst vorgenommen.

Bei insgesamt 22 Kranken wurden nun Bazillen gefunden, die, wie wir hier vorwegnehmen wollen, sich als Ruhrbazillen ansprechen ließen. Über deren genauere Charakteristik werden die folgenden Seiten handeln. Hier sei nur folgendes betont: Verdächtige Bakterien fanden sich nur bei typisch Kranken und hier nur in den durchaus krankhaften Entleerungen, d. h. wenn der Stuhl mit Blut, Schleim und Schleimhautfetzen durchsetzt war. In allen Stühlen, die einfach dünnflüssig waren oder die gar normale Beschaffenheit hatten, konnten niemals solche Bakterien nachgewiesen werden.

In welcher Weise untersucht wurde, mag folgendes Beispiel zeigen. Am 13. Februar wurden meist blutig-eiterige Stühle von 12 Kranken entnommen, und ein Schleimflöckchen direkt am Krankenbett ausgestrichen. Gleichzeitig wurde ein Teil der Entleerungen unausgestrichen und unter Warmhaltung ins Laboratorium verbracht, und dort nochmals ein Schleim-



flöckchen nach gründlicher Abspülung in Kochsalzlösung ausgesät. Am 16. Februar wurden weiterhin 9 Kranke untersucht, diesmal wurde jedoch nur Material entnommen und ein Schleimflöckchen nach Abspülung im Laboratorium ausgesät, da dieses Verfahren bei der vorherigen Entnahme die besseren Ergebnisse gezeitigt hatte.

Für die Aussaat wurde je eine Kongorot-, eine Chinablau- und eine Endoplatte genommen. Nach 24 Stunden wurden sodann die Platten besichtigt und alles, was irgend verdächtig erschien, abgeimpft. Die ersten 12 oben genannten Untersuchungen hatten die Zahlen 6829 bis 6840. Die letzteren 9 die Nummern 6873 bis 6880. Von den ersten 12 Untersuchungen wurden insgesamt 138 Kolonien abgeimpft und genauestens untersucht. Von diesen erwiesen sich 61 als Ruhrbazillen. Es sei bemerkt, daß von diesen 61 Kolonien 47 von dem zweiten Ausstrich nach Abspülung in Kochsalzlösung stammten und nur 14 von dem ersten Ausstrich ohne Abspülung. Dabei waren von den 138 abgeimpften Gesamtkolonien 55 aus dem ersten Ausstrich gewachsen. Das Prozentverhältnis der gefundenen Ruhrbazillen war also bei diesen viel schlechter als bei dem zweiten Ausstrich (56·62 Prozent gegen 25·45 Prozent). Das Verhältnis bei den anderen 9 Untersuchungen ist fast das gleiche. Hier wurden 38 Kolonien abgeimpft. Von diesen erwiesen sich 22 als Ruhrkolonien. Das Prozentverhältnis beträgt hier also 57·89.

Die fälschlich herausgezüchteten Bakterien bestanden hauptsächlich aus Heubazillen. Auch einige Kokken waren darunter, nur ganz vereinzelte Colibazillen, die sich bei der nachfolgenden Prüfung ohne weiteres als solche zu erkennen gaben. Mit Ausnahme dieser wenigen typischen Colibazillen (es handelte sich nur um 9 Stämme) waren alle Fehlabimpfungen grampositive Bazillen, kommen also für unsere Untersuchungen nicht in Betracht. Diese im weitestgehenden Maße erfolgten Abimpfungen gestatten wohl den Schluß, daß andere den Ruhrbazillen zuzuzählende Typen als die gefundenen bei den untersuchten Kranken nicht vorhanden gewesen sind.

Von den 39 Patienten, von denen wir selbst die Proben entnahmen, wurden bei 19 die unten beschriebenen Bazillen gefunden. In allen diesen 19 Fällen kamen blutig-eiterige Stühle zur Aussaat. Bei den 20 anderen waren die Stühle wieder fäkal oder einfacher Durchfall. Wie verhielten sich nun die für die Epidemie anzuschuldigenden Bakterien?

Gleich bei der ersten eigenen Abnahme am 23. Januar gelang es uns, in den Stühlen von 2 Kranken einen Bazillus zu finden, der sich auf den Diagnosenplatten und auch bei der ersten oberflächlichen Prüfung durchaus wie ein Ruhrbazillus verhielt. Die Bezeichnung dieser 2 Stämme



ist VII und VIII. Die später herausgezüchteten Stämme sind dann mit den Nummern des Tagebuches versehen, und muß zur Erläuterung der genauen Bezeichnung noch folgendes gesagt werden. Wie schon erwähnt, wurden von jedem Falle eine ganze Reihe Kolonien abgeimpft. Jede Kolonie erhielt ihre eigene Nummer, und die von derselben gezüchteten Kulturen behielten diese Nummer bei. Die Bezeichnung Stamm 6829/6 bedeutet also, daß es der Abkömmling von der 6. Kolonie ist, die bei dem Falle 6829 abgeimpft wurde. Wie schon ausgedrückt, wurden diese Abimpfungen in großer Anzahl ausgeführt. In Fällen, wo wenig gewachsen war, war natürlich auch nicht viel abzuimpfen. So im Falle 6832. Im Höchstfalle haben wir bei dem Falle 6836 21 Kolonien abgeimpft. Die Stämme VII und VIII erregten nun zuerst unsere Aufmerksamkeit dadurch, daß sie bei dem Versuche, sie mit den uns zur Verfügung stehenden hochwertigen Ruhrseren zu agglutinieren, vollkommen versagten. Weder Shigaserum, noch Flexner-, noch Y-Serum, die uns von der Kaiser-Wilhelm-Akademie geliefert wurden und die mit unseren Kontrollstämmen vorzüglich arbeiteten, hatten irgendwelchen agglutinatorischen Einfluß auf diese Stämme. Die Nährbodenprüfung ergab direkt bei der Herauszüchtung, daß weder Mannit, noch Maltose, noch Saccharose zersetzt wurden. Die Prüfung wurde späterhin oft wiederholt, sowohl mit dem Lentzschen Oberflächenausstrich auf Lackmuszuckeragar, wie durch Beimpfung der Zuckernutroselösungen nach Barsiekow-Hetsch, und war immer vom gleichen Ergebnis begleitet. Die Stämme verhielten sich vollkommen wie der Typus Shiga-Kruse.

Ich war infolgedessen zunächst der Meinung, daß es sich hier um einen nicht agglutinablen Stamm dieses Typus handeln könne, und versuchte, ihn durch mehrfache Umzüchtung vielleicht wieder zum Agglutinieren zu bringen. Nebenher sollte die kulturelle Untersuchung nochmals genauestens wiederholt werden. Obwohl dies gewöhnlich in unserem Laboratorium nicht ausgeführt wird, so ließ ich doch diesmal bloß der Vollständigkeit halber die Stämme auf Bouillon impfen und stellte nach einigen Tagen nach der Salkowskischen Methode die Indolprüfung an, die zu meinem Erstaunen positiv ausfiel. Inzwischen waren noch mehr Stämme aus der Epidemie isoliert worden. Auch diese wurden wieder der Nährbodenprüfung und Agglutination unterworfen. Sie verhielten sich auch wieder gleich: keine Zuckerzersetzung wie Shiga-Kruse, aber auch keine Agglutination, und wieder fiel die Indolprüfung, die ich von nun ab mit dem Ehrlichschen Reagens ausführte, deutlich positiv aus. Es war also sicher, daß hier ein Bakterium vorhanden sein mußte, das sich in verschiedenen Beziehungen eigenartig verhielt, und so beschloß



ich, die sämtlichen herausgezüchteten Stämme, es handelte sich um insgesamt 103, auf das Genaueste zu untersuchen. Das Programm der Untersuchungen war, folgendes zu prüfen:

1. Aussehen und Gramfärbung.
2. Beweglichkeit und Geißeln.
3. Zuckervergärungsfähigkeit.
4. Wachstum auf Agar.
5. Wachstum auf Gelatine.
6. Wachstum in Bouillon und Peptonwasser.
7. Indolbildung.
8. Agglutination mit hochwertigem Shiga-, Flexner- und Y-Serum.
9. Virulenz.

Zur Aufklärung der Epidemie und ihrer Ätiologie wurde dann noch einer Reihe von Kranken und Gesunden aus dem Lager Blut entnommen und mit dem Serum Widal ausgeführt. Schließlich wurden von den gefundenen Bakterien von Kaninchen Sera hergestellt und dieselben mit Agglutination und Castellanischem Absättigungsversuch untersucht, worüber wir weiter unten berichten werden.

B. Eigenschaften der gefundenen Bakterien.

1. Morphologie und Gramfestigkeit.

Dieselbe wurde bei sämtlichen Bakterien festgestellt, und es zeigte sich, daß es sich ausnahmslos um schlanke, mittellange Stäbchen handelte. Nur aus Bouillon und Peptonwasser, also aus den flüssigen Nährböden, zeigten dieselben etwas längere Gestalt. Die Gramfärbung fiel bei allen durchweg negativ aus.

2. Eigenbeweglichkeit und Geißeln.

Bereits bei der ersten Herauszüchtung der verdächtigen Stämme wurden dieselben auf Eigenbeweglichkeit im hängenden Tropfen untersucht. Eine solche konnte nie festgestellt werden, wohl aber Molekularbewegung. Später wurde dann noch eine ganze Reihe von Stämmen im Dunkelfeld untersucht, und zwar wurden sowohl frische Agarkulturen, wie Peptonwasser und Bouillonkulturen benutzt. Es konnte jedoch niemals eine Eigenbewegung festgestellt werden. Auch von Geißeln war im Dunkelfeld nichts zu beobachten. Geißelfärbungen gelangen ebenfalls nicht.

3. Prüfung auf Zuckervergärung.

Dieselbe wurde anfangs, wie schon mitgeteilt, durch Oberflächenausstrich auf die Zuckerplatten nach Lentz ausgeführt und nach 24 Stunden begutachtet. Wie schon mitgeteilt, fielen dieselben immer nach der Art



des Shiga-Krusetypus aus. Später wurde dann die Methode Barsiekow-Hetsch angewandt, da sich dieselbe für diese Massenuntersuchungen als leichter anzustellen und besser zu beurteilen erwiesen hatte. Die Lösung wurde, wie es von Hetsch vorgeschrieben wird, mit 2 Prozent der jedesmal angewandten Zuckerart hergestellt, um das Alkalischwerden durch das Angreifen der Nutrose zu verhindern.

Zur Kontrolle standen uns eine Reihe von echten Ruhrstämmen zur Verfügung, die zum Teil unserem eigenen Laboratorium entstammten, zum Teil uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Geheimrat Abel aus dem Hygienischen Institut in Jena, zum Teil von Herrn Prof. Heymann aus dem Hygienischen Institut in Berlin zur Verfügung gestellt wurden. Es waren die Stämme:

1. Shigastämme: a) Shiga II, b) Shiga III, c) Shiga Berlin, d) Shiga Jena.

2. Flexnerstämme: a) Flexner K. W. A., b) Flexner 7416/17, c) Flexner M, d) Flexner Berlin, e) Flexner Jena.

3. Y-Stämme: a) Y 7350, b) Y 7442, c) Y Balte, d) Y Dithorn, e) Y Jena.

Diese Kontrollstämme verhielten sich auf den Zuckernährböden durchaus gleichmäßig. Die Shigastämme veränderten bei der Oberflächenaussaat auf Agar keinen derselben. Die Flexnerstämme röteten den Mannit- und Maltoseagar, die Y-Stämme nur den Mannitagar. Wie bekannt ist verhalten sich die Ruhrtypen in den Zuckernutroselösungen etwas abweichend. Der Shigabazillus zeigt hier eine geringe Zersetzungsfähigkeit der Maltose. Auch der Y-Bazillus leistet hier das gleiche. Der Flexner unterscheidet sich von beiden durch die weitaus stärkere Vergärung des Maltoseröhrchens, von dem Y-Bazillus auch durch die stärkere Vergärung des Mannitröhrchens. Es sei noch bemerkt, daß die Mannit-, Maltose- und Saccharoselösungen in diesen Versuchen mit Chinablau als Indikator versetzt wurden, da es sich für die Erkennung des Umschlages ganz besonders gut eignet. Die nicht vergorenen Lösungen sind farblos, die vergorenen blau. Da die Ausgangslösungen farblos sind, lassen sich die verschiedenen Zuckerlösungen durch schwache Färbungen kenntlich machen; es besteht ja sonst die Gefahr, daß leicht eine Verwechslung die Versuchsergebnisse trüben könnte. Es wurde zur Färbung bei dem Mannit eine Spur Safraninlösung, bei der Maltose etwas Chrysoidin angewandt.

Außerdem wurden unsere Bakterien und auch unsere Kontrollstämme auf der Colireihe untersucht. Dieselbe bestand aus Milchzuckerlösung, Traubenzuckerlösung und Neutralrotagar. Von den Kontrollstämmen veränderte keiner den Milchzucker; die Traubenzuckerlösung dagegen wurde von allen Ruhrstämmen gesäuert. Der Neutralrotagar wurde unverändert gelassen,

a) Mannitvergärung.

Bei allen Prüfungen zeigte es sich nun wieder, daß unseren Bazillen die Fähigkeit, Mannit zu vergären, vollkommen fehlte.[1] Nur von einem einzigen Kranken (Fall 6877) wurden Bakterien isoliert, die Mannit kräftig zersetzten. Auch sonst nimmt, wie wir noch weiter sehen werden, dieser Stamm eine scharf abgegrenzte Sonderstellung ein. Die übrigen Stämme verhielten sich, wie gesagt, dem Mannit gegenüber vollkommen gleich. Es muß dabei betont werden, daß stets die Kontrollen mit unseren Sammlungsstämmen Flexner und Y deutlich positiv ausfielen. Es ist also ausgeschlossen, daß etwa ein Versuchsfehler oder ein fehlerhaftes Präparat vorgelegen habe.

b) Maltosevergärung.

Die allermeisten Stämme vergoren die Maltoselösungen in derselben Weise wie unsere echten Shigastämme. Es gab in den mit Chinablau versetzten Röhrchen eine schwache Blaufärbung, aber keine Gerinnung der Nutrose. Nur bei einigen Stämmen fehlte auch diese schwache Zersetzung der Maltose. Es handelte sich um insgesamt fünf Stämme, die sich durch vollständige Unmöglichkeit der Maltosezersetzung auszeichneten. Da sich auch sonst Schwankungen der einzelnen Stämme der Zersetzungsfähigkeit der Maltose zeigte, so dürfte auch hier zu erwarten sein, daß vielleicht bei neuerer Prüfung auch diese Stämme die Maltose angreifen.[2] Stamm 77 vergor auch hier die Maltose in schwächerem Maße, gerade wie unsere Kontroll-Y-Stämme es taten. Einer von ihnen, 6877/5, vergor Maltose gar nicht.

c) Saccharosevergärung.

Die dritte Prüfung auf Saccharosevergärung fiel bei sämtlichen Stämmen durchweg negativ aus. Nur bei zweien fand sich einmal eine leise Andeutung einer Blaufärbung, jedoch konnte dieselbe auch auf nebensächliche Umstände vielleicht zurückzuführen sein, da bei einer Wiederholung des Experimentes das gleiche Ergebnis nicht zu erzielen war.

d) Milchzuckervergärung.

Diese Prüfung war bei allen Stämmen vollkommen negativ.

[1] Anm. bei der Korrektur: Bis zum heutigen Tage verhielten sich alle Reinkulturen der aufbewahrten Stämme beim Wachstum in Mannitlösung bei oft wiederholter Prüfnng stets in der gleichen Weise negativ. In einigen Röhrchen wurden später jedoch Verunreinigungen gefunden, die nach ihrem biologischen Verhalten der Typhus-Coligruppe anzugehören scheinen. Eine Erklärung dafür, wie diese Bakterien in die Kulturen gekommen sein mögen, war bisher nicht möglich.

[2] Inzwischen haben die meisten Stämme die Maltosevergärfähigkeit verloren, das Gegenteil der obigen Vermutung ist also eingetreten.



e) Traubenzuckervergärung.

Diese zeigte sich bei allen Stämmen in derselben Weise wie bei den Kontrollruhrstämmen.

f) Neutralrotagar.

Derselbe wurde von unseren Stämmen vollkommen unverändert gelassen.

Es ist also festzustellen, daß bei der Zuckervergärungsprobe sich die sämtlichen isolierten Stämme, mit Ausnahme von 6877, genau wie der Bazillus Shiga-Kruse verhielten. Nach Ausfall dieser Prüfungen, würde es sich also bei den vorliegenden Stämmen um Shiga-Krusebazillen handeln. Die Bazillen 6877 wären dem Typus Y zuzuweisen.

Die hier bei allen Stämmen, mit Ausnahme der Stämme 77, vollkommen negativ ausgefallene Mannitprobe besitzt für die Diagnose des Ruhrtypus eine große Bedeutung. Von allen Autoren wird übereinstimmend mitgeteilt, daß niemals ein Pseudodysenteriebazillus gefunden worden wäre, der Mannit nicht vergor; daß andererseits jeder Ruhrbazillus, der Mannit nicht vergor, sich auch durch die übrigen Reaktionen als dem Shiga-Krusetypus zugehörig erwies. Insbesondere sei auf die verschiedenen Bemerkungen Kruses zu diesem Punkte hingewiesen. So schreibt genannter Autor in seiner großen Arbeit gemeinsam mit Rittershaus, Kemp und Metz in der Zeitschrift für Hygiene, Bd. LVII, S. 436: „Was den ersten Unterschied anlangt, so ist er durch die Mannitprobe noch fester begründet worden. Immer ergab sich, daß ruhrähnliche Kulturen, die Mannit nicht vergoren, durch das Serum von Menschen, die an echter epidemischer Ruhr erkrankt waren, oder von Tieren, die mit echten Dysenteriekulturen immunisiert waren, viel stärker agglutiniert wurden als die Mannitvergärer. Unsere eigene Erfahrung bezieht sich auf zahlreiche Untersuchungen, aber auch von vielen anderen Seiten ist das bestätigt worden."[1]

Wie wir schon oben kurz bemerkten, gelang es uns bei unseren Bazillen nicht, mit unserem hochwertigen Shiga-, Flexner- und Y-Serum eine Agglutination, die irgendwie befriedigt hätte, nachzuweisen. Wir

[1] Anm. bei der Korrektur: Allerneuestens hat Kruse indessen eine Veränderung dieser Ansicht dem Verf. brieflich und weiter in der *München. med. Wochenschr.* 1917. Nr. 40 bekannt gegeben. Es seien ihm Bakterien vorgekommen, die sich sonst wie Shiga-Krusebazillen verhielten, aber später Mannit zu zersetzen lernten, wie auch Pseudodysenteriebazillen, die sich dem Mannit gegenüber wechselnd verhielten. Letztere faßte er als eine neue Rasse der Pseudodysenteriebazillen „I" zusammen. — Durch solche Beobachtungen wäre der Wert der Mannitreaktion natürlich stark eingeengt.

werden weiter unten auf diesen Umstand noch genauer zurückkommen. Zunächst seien die weiteren kulturellen Merkmale der Stämme durchgesprochen.

4. Wachstum auf Agar.

Dasselbe zeigte nichts Besonderes. Die Stämme wuchsen ausnahmslos üppig in grauglasig durchscheinender Schicht und bei Einzelkolonien in ziemlich großen runden Kolonien. Auch eine besonders starke Hinfälligkeit konnte nicht beobachtet werden. In den Röhrchen hielten sie sich bei Zimmertemperatur wochenlang lebensfähig.

Interessante Aufschlüsse brachte dagegen

5. Das Wachstum in Gelatine.

Für die bisher bekannten Typen wird in der Literatur angegeben, daß die Shiga-Krusebazillen in der charakteristischen weinblattartigen Oberflächenkolonie wachsen, während die Pseudodysenteriebazillen in runden Kolonien auftraten. Es sei noch auf die Erfahrung Shigas verwiesen, daß zur Herstellung des richtigen Unterschiedes die Gelatine die richtige Reaktion besitzen muß. Über die tiefliegenden Kolonien ist ein Unterschied zwischen beiden Typen in der Literatur nicht angegeben. In dem Artikel „Dysenterie“ von Lentz im Kolle-Wassermann findet sich der Satz: „In den Tiefenkolonien in der Gelatineplatte ist kein Unterschied zwischen dem Flexner- und dem Shigatypus zu konstatieren.“

Bei oberflächlichem Wachstum zeigten unsere Stämme das typische Bild der Weinblattform, wie uns Fig. 1 auf Taf. VII am Beispiel des Bazillus VII zeigt. Der Unterschied zum Flexnertypus ist ohne weiteres bei Betrachtung der Fig. 2 ersichtlich. Bei genauerer Durchmusterung unserer Gelatineplatten fiel uns jedoch noch ein anderer Umstand auf. Es zeigte sich, daß die tiefliegenden Kolonien nicht etwa kreisrund waren, wie es bisher immer für die tiefliegenden Ruhrgelatinekolonien beschrieben wurde, sondern es zeigten sich, sobald einmal die Kulturen einige Tage alt geworden waren, merkwürdige Ausbuchtungen und Lappungen. Fig. 3 auf Taf. VII zeigt uns dieses merkwürdige Bild bei Bazillus VIII. Wir meinten zunächst, daß es sich hier um eine Eigentümlichkeit unserer Stämme handeln könnte, aber eine Durchmusterung der Kontrollplatten, die mit unseren Shigastämmen angelegt waren, zeigte auch hier bald das gleiche Bild. Fig. 4 zeigt uns eine tiefliegende Kolonie von Bazillus Shiga III, die genau dieselbe Lappung besitzt. Dagegen verhielten sich unsere Kontrollpseudodysenteriestämme anders. Wie Fig. 6 auf Taf. VII zeigt, ist eine Flexnerkolonie aus der Tiefe von glattem Rand, und das gleiche Bild zeigt sich bei einer Kolonie des Stammes 6877/5 (Fig. 7). Ob es sich hier um einen grundlegenden Unterschied im Wachstum des Shigatypus und des Pseudodysenterietypus handelt, wage ich bei der ge-



ringen Ausdehnung meiner diesbezüglichen Untersuchungen nicht zu entscheiden. Es soll hier nur die Aufmerksamkeit auf diese merkwürdige Erscheinung gelenkt werden. Nur so viel kann gesagt werden, daß bei allen 4 Shigastämmen, über die wir hier verfügen, diese Lappung nachgewiesen werden konnte, während bei den 10 Flexner- und Y-Stämmen dieselbe niemals beobachtet wurde. Wenn die Kulturen älter wurden, so konnte diese Lappung ganz außerordentlich groteske Formen annehmen. Während die jüngeren Kolonien etwa mit Himbeeren oder Brombeeren zu vergleichen wären, zeigen sich bei älteren Kulturen, wie Fig. 12, Taf. VIII zeigt, große Ausbuchtungen, für die ein Vergleich fehlt. Außerordentlich schöne Bilder ergaben diese Kolonien bei sehr starker Abblendung. Fig. 13 auf Taf. VIII gibt einen allerdings nur schwachen Begriff davon, welcher Formenreichtum in einer solchen Kolonie zu entdecken ist. Es mag nebenbei auch darauf hingewiesen werden, daß diese Formen bei Untersuchungen mit dem Dunkelfeldkondensor außerordentlich schön aufleuchten. Ich versuchte auch das zu photographieren, es mißlang jedoch.

Ich legte mir natürlich die Frage vor, worauf diese merkwürdige Wachstumsform zurückzuführen ist, und konnte feststellen, daß es höchstwahrscheinlich ein exzentrisches Wachstum ist, das sich bei diesen Kolonien findet. In Fig. 5 sehen wir nebeneinander zwei Kolonien, die eine schon nach allen Seiten ausgebuchtet, bei der anderen ist, allerdings bei Benutzung der Mikrometerschraube am Original besser, der Beginn der Auslappung gerade festzustellen. Es verläuft von rechts oben nach links unten eben erst eine kleine Furchung in der Kolonie. Dieses exzentrische Wachstum scheint mit einer eigentümlichen Durchdringungsfähigkeit vergesellschaftet zu sein. Bei Betrachtung der Figg. 8 bis 11, Taf. VIII, ist zu sehen, daß die Shigakulturen Kolonien bilden, die sich vollkommen umwachsen und durchdringen können. Bei den Flexnerkulturen konnte dieses in ähnlichem Grade, obwohl die Kolonien gleich dicht standen, nicht beobachtet werden. Nur einmal beobachtete ich (Fig. 11, Taf. VIII) bei einem Flexnerstamm größere Kolonien, die in gewissem Maße damit zu vergleichen waren, aber auch hier schien eine solche Durchdringung nicht in dem Maße stattgefunden zu haben. Wie schon ausgedrückt, soll hier nur auf diese merkwürdigen Beobachtungen hingewiesen werden; es liegt mir fern, daraus ein feststehendes Unterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Gruppen machen zu wollen.

Schließlich sei noch bemerkt, daß sämtliche Gelatinekulturen, besonders die mit reichlichen Kolonien, den typischen, spermaähnlichen Ruhrgeruch besaßen. Besonders kurz nach der ersten Herauszüchtung

war derselbe auffallend stark; später ließ diese Geruchsbildung etwas nach. Es sei schon hier darauf aufmerksam gemacht, daß dieser typische Geruch als ein besonderes Merkmal dafür anzusehen ist, daß die beschriebenen Bazillen der Ruhrgruppe angehören.

6. Wachstum in Bouillon und Peptonwasser.

Über das Wachstum in Peptonwasser ist nichts Besonderes zu bemerken. Dasselbe war immer gleichmäßig getrübt. In Bouillon war dagegen unser Bakterium leicht in Kahmhautbildung an der Oberfläche zu züchten. Auch dieses Merkmal ist in der Literatur als typisch für den Shiga-Krusebazillus angegeben. Von den Bazillen der Flexnergruppe schreibt Lentz a. a. O.: „Kahmhautbildung ist bisher nicht beobachtet worden."

7. Indolbildung.

Wie oben schon beschrieben wurde, zeichnete sich nun dieses Bakterium, das bisher in seinem kulturellen Verhalten sich genau wie Shiga-Kruse verhielt, dadurch aus, daß es von vornherein Indol bildete. Wie über die Mannitprobe, besteht über die Indolprobe bei allen Autoren darüber Einigkeit, daß der Bazillus Shiga-Kruse niemals Indol bildet. Lentz schreibt a. a. O.: „Weder in Bouillon, noch in Peptonlösung bildet der Shiga-Krusebazillus nach den übereinstimmenden Angaben fast aller Untersucher Indol." Heim schreibt sogar im Lehrbuch der Bakteriologie, 4. Aufl., 1911, auf S. 379: „Jedenfalls kann ein Indolbildner kein Shiga-Krusebazillus sein."

Es wurde infolgedessen die Indolprobe mit sämtlichen Stämmen zu verschiedenen Zeiten angestellt, und es konnte festgestellt werden, daß alle Stämme nicht nur sehr stark, sondern auch sehr frühzeitig Indol bildeten. Bereits 24 Stunden nach der Beimpfung war in Peptonwasserkulturen deutlich Indol nachzuweisen. Die Reaktion wurde anfangs mit der Salkowskischen Methode, später ausnahmslos mit der empfindlicheren Ehrlichschen Methode ausgeführt (mit Paradimethylamidobenzaldehyd in salzsaurer alkoholischer Lösung und Kaliumpersulfat in gesättigter wässeriger Lösung). Es sei besonders ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die verwendeten Bouillon- und Peptonlösungen ohne Beimpfung in mehrfacher Prüfung niemals Indol enthielten. Ferner wurden Peptonwasser und Bouillonkulturen der in unserem Besitz befindlichen Shigastämme zu verschiedenen Malen bis zum Alter von 3 Wochen auf Indolbildung geprüft. Diese Prüfungen fielen stets vollkommen negativ aus. Dieselbe Prüfung bei unseren Flexner- und Y-Stämmen fiel bei allen positiv aus, bei einigen von ihnen jedoch wesentlich schwächer und später als bei unseren Epidemiestämmen.



Während also die sonstigen kulturellen Prüfungen ein Bild ergaben, das durchweg dem Shigatypus ähnlich war, sonderte der Ausfall der Indolprüfung unsere Stämme scharf von dieser Gruppe. Es wandte sich infolgedessen der folgenden Prüfung ein besonderes Interesse zu. Es ist dies

8. die Prüfung auf Agglutinabilität der Stämme mit den uns zur Verfügung stehenden Seren. Wir besaßen zu diesem Zweck drei hochwertige Sera, alle vom Laboratorium der Kaiser-Wilhelm-Akademie bezogen:

1. Shiga-Kruseserum Titer 1: 6000.
2. Flexnerserum Titer 1: 10000.
3. Y-Serum Titer 1: 6000.

Die uns zur Verfügung stehenden Kontrollstämme Shiga-Kruse, Flexner und Y wurden sämtlich von den zugehörigen Seren bis zur Titergrenze agglutiniert. Es stand das vollkommen in Übereinstimmung mit der kulturellen Prüfung dieser Stämme, die wir in den vorhergehenden Abschnitten gemeinsam mit dem uns hier besonders interessierenden Bakterium betrachtet haben.

Es ist bereits im Anfang darauf hingewiesen worden, daß die von uns herausgezüchteten Stämme zu allererst unsere Aufmerksamkeit besonders dadurch weckten, daß dieselben sich nicht agglutinieren ließen. Es wurden nun sämtliche zur Verfügung stehende Stämme der Agglutination mit unseren drei Sammlungsseren unterworfen. Nacheinander wurden auch verschiedene Sera benutzt. Wie die große Tab. I zeigt, ergaben sich hierbei gewisse Unterschiede. Zwar kann festgestellt werden, daß kein einziger der Stämme von den Seren bis zur Titergrenze agglutiniert wurde. Jedoch bei einigen war wenigstens eine Agglutination bis zum Titer 1: 1000 festzustellen. Es sind dies die Stämme 6553/7/15/16, 6557/3. Diese höchsterreichte Agglutination 1:1000 trat jedesmal nur mit dem Shiga-Kruseserum ein. Mit dem Flexner- bzw. Y-Serum wurde höchstens ein Titer 1: 500 erreicht. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Agglutinationen bis zu diesem niedrigen Titer 1000 : 6000 bei Wiederholungen nicht jedesmal gleich ausfielen.[1] Offenbar spielten dabei Wechsel in der Agglutinationsfähigkeit der Stämme eine gewisse Rolle. Weiter unten werden wir ähnliches bei den mit den Stämmen hergestellten Eigenseren wiederfinden.

Wir könnten also schließen, daß eine serologische Verwandtschaft, die durch diese Agglutinationen aufgedeckt wurde, höchstens mit dem Shiga-Krusebazillus bestehe. Jedoch ist auch diese nur als sehr gering anzu-

[1] Anm. bei der Korrektur: Spätere Prüfungen dieser Stämme mit Shiga-Kruse- und Flexnerserum fielen negativ aus.



Tabelle I.

Ausfall der Agglutinationsprüfung der Epidemiestämme mit Shigaserum (Titer 1: 6000), Flexnerserum (Titer 1: 10000) und Y-Serum (Titer 1: 6000).

Zeichenerklärung: ++ grobklumpige Agglutination.
+ feinklumpige Agglutination.
± eben noch sichtbare Agglutination.

Bezeichnung der Stämme	Shigaagglutination			Flexneragglutination			Y-Agglutination		
	100	500	1000	100	500	1000	100	500	1000
VII K 1	±	0	0	0	0	0	0	0	0
VII K 2	±	0	0	0	0	0	0	0	0
VII K 3	±	0	0	0	0	0	0	0	0
VII E 2	±	0	0	0	0	0	0	0	0
VII E 3	±	0	0	0	0	0	0	0	0
VII B 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII E 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII E 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/1	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/3	[illegible]	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/4	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/5	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/6	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/7	+	+	±	+	±	?	+	±	0
6553/8	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/9	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6553/15	+	+	+	±	0	0	±	0	0
6553/16	+	+	+	+	±	0	+	±	0
6557/3	+	±	±	±	±	0	+	±	0
6829/5	+	0	0	±	0	0	±	0	0
6829/6	+	±	0	±	0	0	±	0	0
6829/7	+	±	0	±	0	0	0	0	0
6829/8	+	0	0	+	0	0	±	0	0
6829/9	±	±	0	±	0	0	0	0	0
6829/10	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6829/12	+	0	0	+	0	0	0	0	0
6830/4	[illegible]	0	0	±	0	0	±	0	0
6830/5	[illegible]	0	0	±	0	0	±	0	0
6830/6	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6830/8	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6830/9	+	0	0	0	0	0	0	0	0
6830/10	±	0	0	0	0	0	±	0	0
6830/11	+	0	0	0	0	0	0	0	0
6830/12	[illegible]	0	0	0	0	0	0	0	0

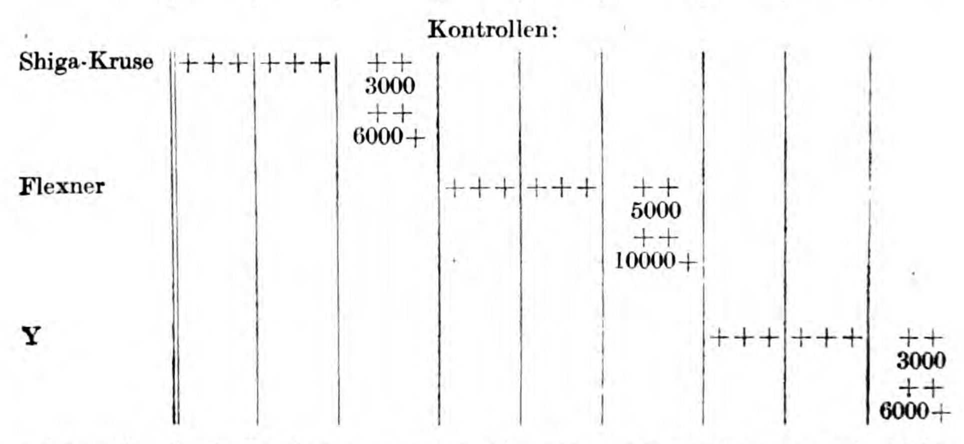
Tabelle I (Fortsetzung).

Bezeichnung der Stämme	Shigaagglutination			Flexneragglutination			Y-Agglutination		
	100	500	1000	100	500	1000	100	500	10000
6831/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6831/9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6831/14	±	±	0	+	±	0	±	0	0
6831/15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6832/1	±	0	0	0	0	0	±	0	0
6833/1	+	0	0	0	0	0	0	0	0
6833/3	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6833/5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6833/6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6834/2	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6834/3	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6834/4	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6835/6	±	0	0	±	0	0	+	0	0
6835/5	±	0	0	±	0	0	+	0	0
6835/8	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6835/15	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6836/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6836/3	±	0	0	±	0	0	0	0	0
6836/4	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6836/9	±	0	0	0	0	0	±	0	0
6836/10	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6836/13	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6836/14	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6836/15	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6836/18	±	0	0	0	0	0	±	0	0
6836/19	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6836/20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6836/21	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6837/1	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6837/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6837/3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6837/4	±	0	0	±	0	0	0	0	0
6837/5	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6837/6	±	0	0	±	0	0	0	0	0
6837/13	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6837/14	±	0	0	0	0	0	0	0	0
6838/1	±	0	0	±	0	0	0	0	0
6838/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6838/3	+	0	0	0	0	0	±	0	0
6838/4	+	0	0	±	0	0	0	0	0
6840/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6840/3	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6840/5	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6840/10	±	0	0	±	0	0	±	0	0



Tabelle I (Schluß).

Bezeichnung der Stämme	Shigaagglutination			Flexneragglutination			Y-Agglutination		
	100	500	1000	100	500	1000	100	500	1000
6873/1	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6873/2	+	0	0	0	0	0	0	0	0
6873/3	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6873/4	+	0	0	+	0	0	±	0	0
6873/5	+	0	0	+	0	0	±	0	0
6873/6	+	0	0	±	0	0	0	0	0
6873/7	+	0	0	±	0	0	±	0	0
6873/8	±	0	0	±	0	0	0	0	0
6873/9	+	0	0	±	0	0	±	0	0
6873/10	+	0	0	±	0	0	±	0	0
6875/1	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6875/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6875/5	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6875/6	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6877/1	+++	+++	++ 6000+	+++	+++	+ 5000±	+++	++	+ bis 6000
6877/2	+++	+++	6000+	+++	+++	5000±	+++	+++	ebenso
6877/3	+++	+++	6000 ++	+++	+++	+++ 10000+	+++	+++	3000±
6877/5	+++	++	6000+	+++	++	10000+	+++	++	3000±
6879/1	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6879/2	±	0	0	±	0	0	±	0	0
6880/3	+	0	0	±	0	0	±	0	0
6880/4	±	0	0	±	0	0	±	0	0



Kontrollen:

Bezeichnung der Stämme	100	500	1000	100	500	1000	100	500	1000
Shiga-Kruse	+++	+++	++ 3000 ++ 6000+						
Flexner				+++	+++	++ 5000 ++ 10000+			
Y							+++	+++	++ 3000 ++ 6000+

sehen, da Agglutinationen unserer Flexner- und Y-Stämme mit Shiga-Kruseserum ebenfalls häufig eine Mitagglutination dieser Stämme zeigten.

Ein ganz anderes Bild zeigten wieder die Stämme 6877. Diese werden anfangs von allen drei Seren gut agglutiniert, jedesmal bis zur

Titergrenze. Es ließ sich ein gewisser Unterschied bei den Stämmen 1 und 2, und 3 und 5 feststellen, als 1 und 2 besser von Y-, 3 und 5 besser von Flexnerserum agglutiniert wurden. Agglutinatorisch verhielten sich also diese Stämme, die in der Kulturprüfung sich wie Y-Stämme verhalten hatten, wieder durchaus verwirrend. Die Agglutination von Flexner mag noch in Kauf genommen werden; wie es aber kommt, daß auch das Shiga-Kruseserum eine Agglutination bis zu seiner Titergrenze bewirkt, ist nicht festzustellen. Es mag bereits kurz darauf hingewiesen werden, daß mit dem mit Stamm 77/5 hergestellten Eigenserum bessere Resultate erzielt wurden. Nach einigen Monaten wurde die Agglutination mit anderem Shiga-, Flexner- und Y-Serum wiederholt. Diesmal ging nur die Y-Agglutination bis zur Titergrenze. Besonders mit Shiga-Kruseserum wurde nur noch schwach agglutiniert.

Im übrigen sind die Ergebnisse, wie aus Tab. I zu ersehen ist, ziemlich gleichförmig. Gewöhnlich eine ganz schwache Agglutination in der Konzentration 1:100, manchmal auch gar keine. Alle diese Befunde sind zu geringfügig, als daß sie ausschlaggebend in die Wagschale geworfen werden könnten. Auch mit einem Shigaserum, das wir selber hergestellt hatten, konnten ebenfalls keine besseren Ergebnisse erzielt werden.

9. Prüfung auf Virulenz und Toxizität der Stäbchen hatte kein befriedigendes Ergebnis. Es gelang zweimal, Mäuse durch intraperitoneale Injektion von $^1/_{50}$ Öse zu töten. $^1/_{100}$ Öse war dagegen ohne Wirkung. Eine genauere Einstellung war wegen Tiermangels nicht möglich.

Für Kaninchen scheint der Stamm gar nicht toxisch zu sein. Besondere Auswertungsversuche konnten auch hier wegen Tiermangels nicht gemacht werden, jedoch überstanden alle Kaninchen, die wir gegen die Bazillen immunisierten, eine Erstinjektion von $^1/_2$ Öse lebender Substanz ohne Krankheitserscheinungen.[1]

Zusammenfassend über diesen Teil unserer Untersuchungen können wir feststellen, daß ein Stäbchen gefunden wurde, das wohl ohne Zweifel in die Ruhrbazillengruppe gehört, dessen nähere Bestimmung jedoch auf Schwierigkeiten stieß, da seine Eigenschaften eine Unterbringung in das bestehende Schema nicht ohne weiteres zuließen. Um die Ätiologie der Epidemie möglichst zu klären, mußten deshalb noch andere Untersuchungsweisen herangezogen werden.

[1] **Anm. bei der Korrektur: Bei neuen Immunisierungsversuchen sind mir jedoch, trotzdem dieselben Dosen angewendet wurden, 6 Kaninchen hintereinander zugrunde gegangen. Eins davon zeigte zuerst ein schweres Krankheitsbild mit Lähmung der ganzen Hinterhand, bevor nach 3 Tagen der Tod eintrat. Ein anderes zeigte bei der Sektion zahlreiche Blutungen und Geschwüre im Darm. Von diesen war eins durchgebrochen und hatte eine Peritonitis hervorgerufen.**

Tabelle II.

Untersuchung des Serums der typischen Ruhrkranken auf Agglutination mit den Eigenstämmen und den bekannten Ruhrerregern.

Ruhr-Kranker Nr.	Nr. des Serums	Nr. des Eigenstammes	Verwendet wurde Stamm	Die Titerhöhe des Widal betrug für: I. die Baz. der Epidemie	II. Shiga-Kruse	III. Flexner	IV. Y
1	6595	—	VIII	—	400 +	0	0
2	6624	—	VIII	0	400 +	0	0
3	6625	—	VIII	0	400 +	0	0
4	6626	—	VIII	0	400 +	0	0
5	6624	—	VIII	200 +	400 +	0	0
6	6628	—	VIII	0	400 +	0	0
7	6654	—	—	—	500 +	100 +	100 +
8	6655	—	—	—	500 +	100 +	100 +
9	6656	—	—	—	500 +	100 +	100 +
10	6657	—	—	—	500 +	100 +	100 +
11	6676	—	—	—	400 +	100 +	100 +
12	6677	—	—	—	400 +	100 +	100 +
13	6893	6879	—	—	1000 +	1000 ±	500
14	6894	6880	—	—	500 ±	200 ±	200 ±
15	6895	—	—	—	1000 ++ u. mehr	1000 +	500 +
16	6912	6553	VII, VIII 6553	500 ++ u. mehr	500 +	500 ±	200 +
17	6905	—	—	—	500 +	200 +	200 +
18	6906	6835	6835/7	100 +	500 ±	500 ±	200 +
19	6907	6829	6829/6	500 ±	500 +	200 ±	200 +
20	6908	6836	6836/9	200 ±	500 ++	500 ±	200 ±
21	6909	—	—	—	500 ± u. mehr	200 +	200 ±
22	6910	6831	6831/14	1000 +	500 ++ u. mehr	500 ±	100 +
23	6911	6832	6832/1	500 ±	500 +	500 ±	200 +
24	6913	6833	6833/3	500 ±	500 +	500 ±	500 ±
25	6914	—	6831/14	1000 ++ u. mehr	1000 +	1000 ±	200 ±
26	6915	—	6831/14	1000 ++ u. mehr	1000 ±	200 +	200 ±
27	6916	—	—	—	500 ++ u. mehr	200 ±	200 ±
28	6917	—	6875/2	500 ±	200 ±	500 +	200 ±
29	6951	6877	6877/1	3000 ++ u. mehr	3000 +	1000 ±	3000 +
30	7052	6830	6830/2	500 ±	1000 +	200 ±	200 ±
31	6953	6873	6873/1	500 ±	500 ±	200 ±	200 ±
32	7051	—	—	—	1000 +	200 +	200 ±
33	6955	6837	6837/1	500 ±	2000 ±	1000 ±	500 ±
34	6956	—	VIII	500 ±	3000 ±	1000 +	100 ±
35	6958	6857	VIII	3000 +	3000 ++ u. mehr	3000 +	3000 +
36	7054	6838	VIII	1000 +	1000 ++ u. mehr	1000 +	1000 +
37	7216	—	—	—	1000 +	500 ±	100 +

C. Untersuchung der Kranken mit der Widalreaktion.

Es wurde zu diesem Zweck 37 typisch Kranken der Epidemie, nachdem sie schon 8 bis 14 Tage an der Krankheit darnieder lagen, Blut zur Bestimmung der Agglutinationsfähigkeit abgenommen. Einige von diesen wurden auch zweimal untersucht. Die folgende Tab. II gibt die Liste der Kranken mit der Nummer der jeweiligen Blutuntersuchung und der Nummer der Stuhluntersuchung. 23 waren bakteriologisch untersucht und bei 15 die oben näher beschriebenen Bazillen nachgewiesen worden. Den Ausfall der Widalreaktionen, die mit Shiga-, Flexner- und Y-Stämmen ausgeführt wurden, und falls einer vorhanden war, auch mit dem Eigenstamm, zeigen die nächsten Spalten der Tab. II. Die Ergebnisse der Prüfung sind nicht ganz eindeutig. Wir finden bei den meisten Agglutinationen mit den verschiedenen Typen in den Verdünnungen bis zu 500 und darüber. Am häufigsten und besten wird der Shiga-Krusebazillus agglutiniert. Fast immer findet sich hier eine Agglutination bis zu 500, sehr oft auch bis zur Verdünnung 1: 1000. Der Flexnerbazillus wird dagegen häufiger nur bis zu einer Verdünnung 1: 200 agglutiniert.

Besonderes Interesse beansprucht nun wieder das Serum des Kranken, aus dessen Stuhl die oben schon mehrfach genannten Stämme 6877 gezüchtet worden waren. Wir erinnern uns, daß dieselben bei der Nährbodenprüfung sich wie Y-Stämme verhielten, daß sie jedoch bei der Agglutination von allen Seren, dem Shigaserum sowohl wie vom Flexner- und Y-Serum, bis zur Titergrenze verklumpt wurden; später veränderte sich dies Verhalten jedoch zugunsten der Y-Agglutination.

Das Serum dieses Kranken 6951 zeigte nun, wie in Tab. II zu sehen ist, sehr hochreichende Agglutinationsfähigkeit. Wieder sehen wir, daß alle drei Bakterientypen, Shiga-Kruse, Flexner und Y, agglutiniert werden. Shiga-Kruse und Y zwar bis zur stärksten Verdünnung 1:3000, der Typus Flexner nur bis zum Titer 1:1000. Auch der Eigenstamm 6877/1 zeigte sehr starke Agglutination, wahrscheinlich noch über den Titer 1: 3000 hinaus.

Wenn wir uns nun erinnern, daß nach der heutigen Meinung eine Agglutination des Shiga-Krusetypus bei der Verdünnung 1:100 als beweisend für Ruhr gilt, daß bei den Pseudosysenteriebazillen dagegen viel stärkere Verdünnung, 1: 1000 und darüber, gefordert wird, so dürfen wir aus den mitgeteilten Befunden den Schluß ziehen, daß hier zu allermeist eine positive Shigaagglutination zu finden war, während die Flexneragglutination in den meisten Fällen zweifelhaft ausfiel. Von den 37 Kranken blieb nur das Serum eines einzigen bei der Agglutination mit seinem Titer unter 1:400 für Shiga-Kruse. In diesem Falle wurde Flexner bis zum



Titer 1:1000 agglutiniert. Dagegen fand sich des öfteren für Shiga-Kruse ein Titer 1:2000 und 1:3000. In einer Reihe von Fällen, besonders anfangs, ist der genaue Titer nicht festgestellt; es ist dies in der Tabelle durch den Zusatz „und mehr" kenntlich gemacht.

Nach dem Ausfall dieser Untersuchungen lag es nahe, an eine Shiga-Kruseepidemie zu denken.

Es sei bemerkt, daß die 37 Sera, von denen soeben gesprochen wurde, von Kranken der Epidemie herrührten, die eine typische Infektion durchgemacht hatten, d. h. also, deren Abgänge stark mit Blut und Eiter vermischt waren, und wir hatten ja auch gesehen, daß bei einer ganzen Anzahl derselben die Bazillen im Stuhl hatten nachgewiesen werden können. Es wurden nun noch weiter Untersuchungen angestellt mit den Seren von 9 Kranken, in deren Stühlen niemals Blut oder Schleim hatte beobachtet werden können, die aber doch während der Epidemiezeit an starken Durchfällen gelitten hatten. Mit Ausnahme eines einzigen zeigten nun die Sera dieser Kranken wieder genau das gleiche Bild. Auch hier wird Bazillus Shiga-Kruse bis zur Verdünnung 1:1000 agglutiniert, Flexner und Y dagegen höchstens bis 1:200. Gleichzeitig wurde bei diesen Kranken eine Agglutination mit dem Epidemiebazillus VIII ausgeführt, jedoch mit schlechtem Erfolge. Die erreichte Agglutinationsgrenze lag bestenfalls bei 200. Jedoch, wie wir aus analogen Erfahrungen, die wir später mit Kaninchenseren machten, feststellen konnten, liegt die Schuld hierfür jedenfalls an dem Bazillus VIII selbst. Derselbe ließ sich überhaupt nur schwer zur Agglutination bringen. Besser waren die Ergebnisse, wie oben ersichtlich, mit der Agglutination der Eigenstämme, bei den in jener Tabelle zusammengestellten Kranken. Hier wurde oftmals die Grenze 1:500 und 1:1000 erreicht. Wo in jenen Fällen Bazillus VIII verwendet wurde, war auch öfter schlechte Agglutination zu bemerken. Zu der Zeit, als die Reaktionen ausgeführt wurden, war die schlechte Eignung des Bazillus VIII leider noch nicht bekannt, sonst hätte er leicht durch einen anderen Stamm ersetzt werden können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei den Patienten, die nie Blut und Schleim im Stuhl hatten, zeigt die Tab. III.

Um nun zur Kontrolle festzustellen, ob nicht in der von der Epidemie befallenen Bevölkerung von vornherein schon Agglutinationsfähigkeit für Ruhrbazillen vorhanden war, wurden noch 9 Gefangene untersucht, bei denen niemals Durchfälle beobachtet worden waren und die auch auf eindringliches Befragen angaben, daß sie nie an Ruhr gelitten hätten. Die Ergebnisse dieser Kontrolluntersuchungen zeigt die Tab. IV. Wir sehen hier, daß alle unterschiedslos die drei Ruhrtypen bis zum



Tabelle III.

Untersuchung des Serums von **9 Durchfallkranken** auf Agglutination mit Ruhrbazillen.

Die Titerhöhe des Widal betrug für:

Durchfallkranker Nr.	Nr.	I. Shiga-Kruse	II. Flexner	III. Y
1	7199	1000 +	200 +	200 +
2	7200	1000 +	200 +	500 ±
3	7201	1000 ±	200 ±	200 ±
4	7205	1000 ±	500 ±	1000 ±
5	7209	100 ±	100 ±	50 +
6	7211	1000 +	200 ±	200 +
7	7212	1000 +	100 ±	200 ±
8	7213	1000 +	200 ±	100 +
9	7215	1000 +	200 ±	100 +

Tabelle IV.

Untersuchung des Serums von **9 nicht erkrankten** Gefangenen auf Agglutination mit Ruhrbazillen.

Die Titerhöhe des Widal betrug für:

Normalperson Nr.	Nr.	I. Shiga-Kruse	II. Flexner	III. Y
1	7148	200 +	200 +	50 ±
2	7149	200 ±	200 ±	200 ±
3	7147	200 ±	200 ±	50 +
4	7202	200 ±	100 ±	100 +
5	7203	200 +	200 +	200 +
6	7204	200 +	200 +	200 +
7	7206	200 ±	200 +	200 ±
8	7207	200 +	200 ±	200 +
9	7210	200 ±	200 ±	200 +

Titer 1:200 agglutinieren. Die Titer 1:500 und 1:1000 fielen dagegen durchweg negativ aus. Wir sind also berechtigt, die Titer über 200 als durch die Erkrankung hervorgerufen anzusprechen. Umgekehrt entfällt natürlich diese Berechtigung bei den Titern bis zu 200.

Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, daß die Beobachtung sämtlicher Agglutinationen mit dem Agglutinoskop vorgenommen wurde. Zu jeder Prüfung wurden zur Kontrolle die benutzten Stämme mit unseren Sammlungsseren neu agglutiniert, und wir konnten jedesmal feststellen, daß die Agglutinabilität in vollem Umfange vorhanden war. Im Vergleich zu dem vorigen Kapitel können wir also feststellen, daß bei der serologischen Prüfung der Kranken dieselben fast ohne Ausnahme eine positive Widalreaktion besaßen für den Typus Shiga-Kruse. Daß

bei den Gesunden aus der gleichen Umgebung ein solcher Widal nicht zu finden gewesen ist, erhöht noch die Bedeutung dieser Befunde. Die serologische Prüfung schloß also mit einem ziemlich einheitlichen Bilde ab. Wenn nun dabei in Betracht gezogen wird, daß gleichzeitig die aus denselben Kranken herausgezüchteten Bakterien von ihrem Blutserum in hoher Verdünnung ebenfalls oft agglutiniert wurden, so erschien zunächst die Annahme berechtigt, daß es sich in dem vorliegenden Erreger trotz der Indolbildung um eine Abart des Shiga-Krusebazillus handeln müsse. Zur weiteren Feststellung des gegenseitigen Verwandtschaftsverhältnisses waren jedoch noch andere Untersuchungen nötig, und zwar durch Anstellung des Castellanischen Versuches, d. h. Untersuchungen, ob sich die Agglutinine durch Absättigung mit den verschiedenen Stämmen aus den Seren herausholen ließen. Wir werden sehen, daß uns diese Versuche zu abweichenden Resultaten führten.

D. Absättigungsversuche mit den Patientenseren.

Wie wir in dem vorhergehenden Abschnitt gesehen hatten, besaßen die meisten Patientensera die Fähigkeit, sowohl die Shiga-Krusebazillen wie auch die Eigenstämme hochgradig zu agglutinieren. Es lag deshalb nahe, sogleich mit den vorliegenden Patientenseren den Castellanischen Versuch anzustellen. Dieses wurde von uns mit den Seren folgender Kranken ausgeführt:

1. Nr. 6910.
2. Nr. 6908.
3. Nr. 6907.
4. Das Serum eines Krankenwärters, der bei der Pflege der erkrankten Gefangenen selbst von der Ruhr befallen wurde und 6 Wochen schwerkrank gelegen hatte, namens Wenzel. Das Serum ist nach vollständiger Genesung abgenommen; die übrigen Sera waren noch während der Krankheit abgenommen worden.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind in den Tabb. V bis VIII niedergelegt. Dieselben sind nicht ganz eindeutig, was an verschiedenen Gründen liegen mag. Die genaue Mitteilung der Versuchsanordnung wird weiter unten bei der Besprechung der Absättigungsversuche mit den Kaninchenseren noch angegeben werden. Die Ergebnisse zeigen die folgenden Tabellen.

1. Serum 6910. Es findet sich bei der Kontrolle, die in der gleichen Verdünnung, aber ohne Verreibung mit Bakterienmaterial während derselben Zeit, während der die anderen der Absättigung unterlagen, aufbewahrt worden war, folgende Titerhöhe: Der Epidemiestamm und der Shigastamm werden



Tabelle V.

Absättigungsversuch mit **Serum 6910.**

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	400	500
I. Kontrolle ohne Absättigung.				
Stamm 31/9	+ +	+ +	+	0
Shiga III	+ +	+ +	+	0
Flexner M.	+	+	+	0
Y	+	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Stamm 31/9.				
Stamm 31/9	0	0	0	0
Shiga III	+	0	0	0
Flexner M.	+ +	0	0	0
Y	+	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga-Kruse III.				
Stamm 31/9	±	0	0	0
Shiga III	±	0	0	0
Flexner M.	±	0	0	0
Y	±	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner.				
Stamm 31/9	+ +	+	±	0
Shiga III	+	+	0	0
Flexner M.	+	+	0	0
Y	+	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.				
Stamm 31/9	+	+	±	0
Shiga III	+	+	0	0
Flexner M.	+	±	0	0
Y	+	0	0	0

gut agglutiniert bis zu 400. Der Flexnerstamm etwas schwächer, aber bis zur Titergrenze, der Y-Stamm nur bis zu 100. Mit der Absättigung des Stammes 31/9, der aus demselben Kranken isoliert worden ist, sehen wir die Agglutinine für diesen Stamm vollkommen verschwinden. Auch die Shiga- und Flexneragglutinine sind zum größten Teil herausgenommen. Sehr stark ist auch die Herausnahme durch die Absättigung mit Shiga III, jedoch ist dieselbe für den Bazillus 31/9 nicht ganz vollständig wie bei der Absättigung 31/9. Es muß schon hier darauf hingewiesen werden, daß dieses der einzige Absättigungsversuch ist, bei dem eine ziemlich weitgehende Absättigung auch für den Epidemiestamm durch die Verreibung von Shiga-Kruse gelang. Die Absättigung 4 und 5 mit Flexner und Y vermochte das Agglutinationsvermögen für den Epidemiestamm fast gar nicht zu beeinflussen. Die übrigen Agglutinine erlitten eine geringe Absättigung.

Tabelle VI.

Absättigungsversuch mit **Serum 6809.**

Stämme	Ausfall der Agglutination. 100	200	500	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.				
Stamm 36/2	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	±
Flexner M.	spontan in NaCl agglutiniert			
Y	±	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Eigenstamm 6836/2.				
Stamm 6836/2	±	0	0	0
Shiga III	±	0	0	0
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.				
Stamm 6836/2	±	0	0	0
Shiga III	+	±	0	0
Flexner M.	spontan			
Y	0	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner M.				
Stamm 6836/2	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	0
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.				
Stamm 6836/2	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	±
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0

2. Serum 6809. Es findet sich hier bei der Kontrolle, daß der Eigenbazillus, der aus dem Kranken selbst gezüchtet worden war, 6836/2, nur im ersten Röhrchen schwach agglutiniert wurde. Viel besser bis zum Titer 1000 wurde der Bazillus Shiga III agglutiniert. Der verwendete Flexnerstamm zeigt leider bereits Spontanagglutination, wozu er häufig neigte; später wurde er infolgedessen zu diesen Versuchen nicht mehr benützt. Das Ergebnis der Absättigungen ist nun sehr interessant. Es zeigte sich, daß die Absättigungen mit den Eigenstämmen die Agglutinine aus dem Serum besser herausnimmt als die Absättigung mit Shiga III. Die übrigen Absättigungen mit Flexner und Y hatten keinen wesentlichen Einfluß. Wir haben hier also das Beispiel, daß der Eigenstamm, obwohl er selbst nur schwach agglutiniert wird, doch die Agglutinine absorbieren kann. Der Grund zu diesem Verhalten kann nur in einer durch Nebenumstände bedingten schlechten Agglutinabilität zu suchen sein.

Tabelle VII.

Absättigungsversuch mit **Serum 6907.**

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.				
Stamm 6829/6 (Eigenstamm)	+ +	+ +	+ +	+
Shiga III	+ +	+ +	+	+
Flexner	+	+	±	?
Y	+	+	0	0
II. Nach Absättigung mit Eigenstamm 6829/6.				
Stamm 6829/6	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	+
Flexner	+	0	0	0
Y	+	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.				
Stamm 6829/6	+	+	±	0
Shiga III	+ +	+ +	+	+
Flexner	+ +	+	±	0
Y	+	±	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner.				
Stamm 6829/6	+ +	+	+	+
Shiga III	+ +	+ +	+	+
Flexner	+	0	0	0
Y	±	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.				
Stamm 6829/6	+ +	+	+	±
Shiga III	+ +	+	+	+
Flexner	+ +	±	0	0
Y	0	0	0	0
Wiederholung der Absättigungen II und III mit sehr vielen Kulturen und längere Zeit.				
VI. Nach Absättigung mit 6829/6.				
Stamm 6829/6	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	+
VII. Nach Absättigung mit Shiga III.				
Stamm 6829/9	+	+	±	0
Shiga III	+	+	+	+

3. Serum 6907. Hier wurde in der Kontrolle der aus dem Kranken selbst gezüchtete Eigenstamm und der Shigabazillus sehr gut bis 1000 agglutiniert; der Eigenstamm vielleicht noch etwas kräftiger. Die Agglutination von Flexner und Y ging nur schwach bis 500 bzw. 200. Die Absättigungen zeigten nun ein sehr interessantes Bild. Es gelang nämlich nur mit dem Eigenstamm, die Agglutinine wesentlich zu vermindern. Jedoch zeigten

sich auch bei dieser Absättigung die Shigaagglutinine nur in der Qualität vermindert. Die Absättigung mit Shiga III selbst aber vermochte weder die Agglutinine für Shiga selbst, noch für den Eigenstamm wesentlich herabzusetzen. Flexner und Y wirkten nur auf die gegen sie selbst gerichteten Agglutinine. Da das Ergebnis der Absättigungen 2 und 3 so merkwürdig ausgefallen war, so wurde dieser Versuch noch einmal mit mehr Kulturen wiederholt. Er hatte jedoch dasselbe Ergebnis.

Tabelle VIII.

Absättigungsversuch mit **Serum 7216.**

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.				
Stamm 31/14	+	+	+	+
Shiga III	+	+	+	+
Flexner M.	spontan in NaCl agglutiniert			
Y	+	+	0	0
II. Nach Absättigung mit 31/14.				
Stamm 31/14	±	0	0	0
Shiga III	±	0	0	0
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.				
Stamm 31/14	+	+	+	+
Shiga III	+	±	0	0
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner M.				
Stamm 31/14	+	+	+	+
Shiga III	+	+	+	+
Flexner M.	spontan			
Y	±	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.				
Stamm 31/14	+	+	+	+
Shiga III	+	+	+	+
Flexner M.	spontan			
Y	0	0	0	0

4. Serum 7216. Dieses Serum konnte in wesentlich frischerem Zustande verwendet werden. Außerdem können wir es darum besonders hoch bewerten, weil es von einem deutschen Krankenwärter stammte, der sich bei der Pflege infiziert hatte und dann lange Zeit schwer krank gewesen war. Es ließ sich in diesem Fall eine frühere Ruhrerkrankung mit Bestimmtheit ausschließen. Das Serum zeigte besonders schöne Agglutination: der Titer



war 1:1000 für Shiga und den Epidemiestamm 31/14 (Wenzel war während seiner Krankheit nicht bakteriologisch untersucht worden). Die Y-Agglutination erreichte eine Höhe von 200. Durch Absättigung mit den Epidemiestämmen werden nun alle Agglutinine bis auf unwesentliche Reste herausgenommen. Die Absättigung mit Bazillus Shiga verminderte dagegen die gegen ihn selbst gerichteten Agglutinine nur bis zum Titer 200. Die Agglutinine für den Stamm 31/14 wurden gar nicht herausgenommen. Bei der Absättigung mit Flexner wurden die Y-Agglutinine stark vermindert, bei der Absättigung mit Y dieselben ganz herausgenommen, ohne daß die Agglutinine für 31/14 und Shiga III eine Abminderung zeigten.

Wir haben oben schon hervorgehoben, daß die Ergebnisse dieser vier Versuche durchaus nicht eindeutig sind. Jedoch ist bei allen übereinstimmend zu bemerken, daß den Epidemiestämmen überall die beste Absättigungsfähigkeit innewohnt. Aus diesem Grunde dürfen wir wohl mit Recht annehmen, daß die in den Ruhrkranken nachgewiesenen Agglutinine von den bei der Epidemie gefundenen Bazillen hervorgerufen sind. Dieses ist als wesentliches Resultat wiederum ein wertvoller Hinweis darauf, daß das gefundene Bakterium der Erreger der Epidemie gewesen ist.

Über das Verhältnis dieses Bazillus zu den anderen Ruhrtypen geben uns diese Versuche kein eindeutiges Bild. Immerhin lassen sich aber die drei letzten in gewisser Hinsicht zusammenfassen. Es wirkt hier nicht nur der Epidemiestamm besser absättigend als der Shigastamm, sondern der letztere vermag noch nicht einmal die gegen ihn selbst gerichteten Agglutinine vollständig herauszunehmen. Es hat also den Anschein, als wenn die gegen den Epidemiestamm gerichteten Agglutinine den Shigaagglutininen übergeordnet wären. Es war dies in Übereinstimmung mit der Inagglutinabilität der gefundenen Bazillen und weist ebenso wie diese Eigenschaft darauf hin, daß es sich bei diesem Bazillus um ein Stäbchen handeln muß, das nicht nur, wie wir oben gesehen haben, sich kulturell, sondern auch serologisch anders verhält wie der Shiga-Krusebazillus.

Gegenüber den Flexner- und Y-Stämmen zeigen die vier Absättigungsversuche eine scharfe Grenze. Es gelang mit diesem Bazillus niemals, die Agglutinine aus den Krankenseren auch nur abzumindern.

Wenn uns nun auch die Absättigungsversuche, die mit den Patientenseren angestellt wurden, zum Teil recht brauchbare Ergebnisse lieferten, so können dieselben doch nicht zur endgültigen Beantwortung unserer Fragen benützt werden. Denn es wäre der Einwand zu erheben, daß bei

diesen Kranken doch die Möglichkeit bestände, daß sie schon früher einmal mit Ruhrbazillen in Berührung gekommen sein könnten. Es könnten also diese Untersuchungen durch das Dazwischenspielen schon früher erworbener Agglutinine getrübt sein. Die entscheidende Beantwortung unserer Fragen war infolgedessen einzig und allein von den Untersuchungen zu erwarten, mit denen wir uns nun beschäftigen wollen, das sind die Agglutinationsprüfungen mit hochwertigen Kaninchenseren.

E. Agglutinationsprüfungen mit hochwertigen Kaninchenseren.

Die folgende Tab. IX zeigt, in welcher Weise die Kaninchen geimpft wurden. Da uns nur eine geringe Anzahl Tiere zur Verfügung stand, eine Neuanschaffung in der gegenwärtigen Zeit wegen der Knappheit der Tiere und ihrem hohen Preis jedoch nicht in Frage kommen konnte, mußten wir, um bei der Immunisation Tierverluste zu vermeiden, äußerst vorsichtig vorgehen. Besonders deshalb war doppelte Vorsicht geboten, weil wegen der möglichen Verwandtschaft mit den Shiga-Krusebazillen mit stark wirkenden Kaninchengiften in den Kulturen gerechnet werden mußte. Wir begannen deshalb die Behandlung des ersten Kaninchens sehr vorsichtig, wie es Lentz vorschreibt, mit $^1/_{100}$ Öse lebender Bakterien-

Tabelle IX.

Immunisierung der Kaninchen mit den verschiedenen Stämmen.

Kaninchen Nr.	immunisiert mit Stamm	1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion	4. Injektion
76	VIII	13. II. $^1/_{100}$ Öse	19. II. $^1/_{50}$ Öse	28. II. $^1/_{10}$ Öse	7. III. $^1/_5$ Öse
77	6553/15	13. II. $^1/_2$ „	19. II. 1 „	8. III. 2 „	20. III. 3 Ösen
81	6831/14	2. IV. $^1/_2$ „	7. IV. 2 „	14. IV. 4 „	25. IV. 1 Kultur
106	6829/6	23. IV. $^1/_2$ „	1. V. $1^1/_2$ „	10. V. 6 „	
107	6833/5	„ $^1/_2$ „	„ $1^1/_2$ „	„ 6 „	
108	6873/2	„ $^1/_2$ „	„ $1^1/_2$ „	„ 6 „	19. V. 1 Kultur
109	6880/3	„ $^1/_2$ „	„ $1^1/_2$ „	„ 6 „	
84	6977/5	22. III. $^1/_2$ „	30. III. 1 „	5. IV. 3 „	21. V. 1 Kultur
110	Shiga III	19. V. $^1/_{100}$ „	25. V. $^1/_{50}$ „	31. V. $^1/_{10}$ „	

Kaninchen Nr.	immunisiert mit Stamm	5. Injektion	6. Injektion	7. Injektion	8. Injektion
76	VIII	16. III. $^1/_2$ Öse	2. IV. 2 Ösen	17. IV. 1 Kult.	25. IV. 2 Kulturen
77	6553/15	2. VI. 6 Ösen	17. IV. 1 Kult.	10. V. $^1/_2$ „	

substanz und stiegen langsam auf $^1/_{50}$, $^1/_{10}$ und $^1/_5$ Öse. Zwischendurch wurden Blutabnahmen vorgenommen, und der Titer der erreichten Agglutinine bestimmt. Wir sahen, daß ein außerordentlich hoher Titer bei keinem der behandelten Tiere erreicht werden konnte. Agglutination bei der Verdünnung 1:6000 war das höchste, was wir beobachten konnten. Nachdem wir jedoch bei Kaninchen 77 gesehen hatten, daß größere Gaben der lebenden Bakteriensubstanz ohne weiteres gut vertragen wurden, gingen wir bei den folgenden Kaninchen zu rascherem Immunisieren über, und wir konnten in der Regel nach dreimaligen Injektionen im Abstand von 6—7 Tagen genügend Agglutinine im Blut vorfinden. Nur bei einem Kaninchen gelang es uns nicht, rasch genügend Agglutininbildung zu erzielen. Es war dies Kaninchen 105. Der Höchsttiter war hier 1:500.

Wie an diesen Immunisierungsversuchen zu ersehen ist, vertrugen also die Tiere alle ohne größere Krankheitserscheinungen eine Anfangsdosis von $^1/_2$ Öse lebender Bakterien. Es ist dies deshalb wichtig, weil daraus geschlossen werden kann, daß die Toxizität des Bazillus für Kaninchen, die ja bei dem echten Shiga-Krusetypus so außerordentlich groß ist, hier fast vollkommen fehlt.[1] Genauere Auswertung konnte wegen des Tiermangels leider nicht vorgenommen werden. Wenden wir uns nun zunächst den mit den Kaninchenseren erzielten Agglutinationen zu.

Das Serum 76 erreichte nach der sechsten Injektion von 2 Ösen Bazillus VIII zum erstenmal den Titer 1000. Bei der ersten Prüfung am gleichen Tage, die mit den Stämmen Shiga, Flexner, Y, Bazillus VIII und 31/14 ausgeführt wurde, zeigte sich nun ein merkwürdiges Resultat. Das Serum war, wie gesagt, durch Immunisierung mit dem Bazillus VIII hergestellt worden. Es agglutinierte diesen Eigenstamm jedoch sehr schlecht, den Bazillus 31/14, ebenfalls aus der Epidemie, jedoch sehr gut bis zur Verdünnung 1:1000. Dieser Stamm 31/14 zeichnete sich auch schon bei der Agglutination mit den Patientenseren als besonders gut agglutinabel aus. Wir können aus dem Ausfall des Versuches vom 12. April also schließen, daß an jenem Tage, der zu der Herstellung des Serums benutzte Stamm VIII nur schlecht agglutinabel gewesen ist. Die Agglutination der Bazillen Flexner und Y gelang nur schwach in der Verdünnung 1:100. Der Shigabazillus wurde bis zur Verdünnung 1:500 mitagglutiniert. 8 Tage darauf wurde der gleiche Versuch mit dem gleichen Serum wiederholt. Diesmal außer mit den schon genannten Stämmen auch noch mit den Stämmen 77/5 und 53/15 aus der Epidemie. Diesmal wurde auch der Bazillus VIII bis zur Verdünnung 1:1000

[1] Siehe Anm. auf S. 450.



agglutiniert, desgleichen 31/14 und 53/15. Der Stamm 77/5, der uns schon mehrfach begegnet ist, wurde jedoch überhaupt nicht agglutiniert. Die Sammlungsstämme Shiga, Flexner und Y zeigten schwache Agglutination bis zu 500. Am 4. Mai wurde dann die Hauptblutentnahme vorgenommen, nachdem das Tier bei der achten Injektion am 25. April zwei ganze Kulturen erhalten hatte. Mit dem erlangten Serum wurden nicht nur die genannten Stämme, sondern auch alle uns zur Verfügung stehenden Shiga- und Y-Stämme agglutiniert, wie das Tab. X zeigt.

Tabelle X.

Agglutinationsprüfung des **Serums 76** vom 4. Mai, hergestellt mit **Stamm VIII.**

		100	200	500	800	1000	2000
	Stamm VIII	+ + +	+ + +	+ +	+	+	0
	,, 6553/15	+	+	+	+	+	0
	,, 6831/14	+ +	+ +	+ +	+	0	0
	Pseudo-Dys. 6877/5	?	0	0	0	0	0
Sammlungsstämme	Shiga II . . .	+	+	±	0 ?	0	0
	,, III . . .	+	+	±	0 ?	0	0
	,, B. . . .	+	+	±	0	0	0
	,, Jena . .	+	+	±	0	0	0
		±	0	0	0	0	0
	Flexner K.W.A.						
	,, 7716/17	±	0	0	0	0	0
	,, B. . .	+	±	0	0	0	0
	,, M. . .			spontan agglutiniert			
	,, Jena .	+	+	0	0	0	0
	Y 7350 . . .	+	±	0	0	0	0
	Y 7442 . . .	±	±	0	0	0	0
	Y Jena . . .	+	+	±	0	0	0
	Y Balte . . .	+	0	0	0	0	0
	Y Dithorn . .	+	+	0	0	0	0

Zunächst ist bei dieser Tabelle darauf hinzuweisen, daß weitaus am besten die Bazillen VIII und 31/14 agglutiniert werden. Dieselben zeigten in den Verdünnungen 1:100 und 500 dicke Bröckel. Bei keinem der anderen Bazillen wurde etwas Ähnliches beobachtet. Die hier beobachteten Agglutinationen waren alle nur ganz feinkörnig. So war bei der qualitativen Betrachtung der Agglutination der Unterschied zwischen der Agglutination mit dem Eigenstamm und der nächstbesten, der Shigaagglutination, besser zu bemerken als bei der Betrachtung der Höhe des Titers, der in der Tabelle zu finden ist. Hier findet sich bei den Shigabazillen eine Agglutination bis zur Höhe 500. Es sei jedoch noch einmal

darauf hingewiesen, daß alle diese Nebenagglutinationen nur feinkörnig gewesen sind und ohne das Agglutinoskop nicht zu beobachten waren. Insbesondere gilt das bei der Mitagglutination mit den verschiedenen Flexner- und Y-Stämmen. Hier erhob sich der Titer nur bei Y Jena bis zu 500, bei einigen bis zu 200, bei einigen nur bis zu 100.

Das Serum 77 wurde mit dem Stamm 53/15 gewonnen. Wie wir oben schon mitgeteilt haben, war hier von vornherein mit stärkeren Dosen gearbeitet worden, und dementsprechend erfolgte die Bildung der Agglutinine auch bedeutend rascher. Schon nach drei Injektionen wurde der Titer 2000 für den Eigenstamm erreicht. Nach weiteren Injektionen stieg dann am 24. April der Titer bis zu 4000. Wie die Tab. XI zeigt,

Tabelle XI.

Agglutinationsprüfung des **Serums 77** vom 24. April, hergestellt mit Stamm **6853/15.**

		100	500	1000	2000	4000	8000
	Stamm 53/15	+	+	+	+	±	0
	,, VIII	+	0	0	0	0	0
	,, 31/14	+	+	±	0	0	0
	Pseudo-D. 77/5	±	0	0	0	0	0
Sammlungsstämme	Shiga II . . .	+	+	0	0	0	0
	,, III . . .	+	+	?	0	0	0
	,, B. . . .	+	+	0	0	0	0
	,, Jena . .	+	+	?	0	0	0
	Flexner K.W.A.	0	0	0	0	0	0
	,, 7416/17	±	0	0	0	0	0
	,, M. .	spontan agglutiniert					
	,, Berlin	+	0	0	0	0	0
	,, Jena	+	± ?	0	0	0	0
	Y 7350	+	±	0	0	0	0
	Y 7442	+	±	0	0	0	0
	Y Jena . . .	+	±	0	0	0	0
	Y Balte . . .	±	0	0	0	0	0
	Y Dithorn . .	+	±	0	0	0	0

in die wieder die Agglutination mit dem Bazillus VIII, 31/14, 77/5 und sämtlichen Sammlungsstämmen aufgenommen ist, steht der Agglutination mit dem Eigenstamm bis zu 4000 eine positive Agglutination des Stammes 31/14 bis zu 1000 gegenüber. Dieser Titer wird sonst von keinem Bakterium erreicht. Auch Bazillus VIII erweist sich wieder einmal als inagglutinabel. Die Shigastämme zeigen nur Agglutination bis



zur Verdünnung 500. Die Flexner- und Y-Stämme teilweise auch bis zu dieser Grenze.[1]

Kaninchen 81 wurde mit dem Bazillus 31/14 behandelt. Es erhielt vier Injektionen, zeigte nach drei Injektionen bereits einen Titer von 1:2000. Während aber nach der dritten Injektion Bazillus VIII und 53/15 nur bis zum Titer 200 agglutiniert wurden, stieg derselbe nach der vierten Injektion bis 1:2000 für Bazillus 53/15 und 1:500 für Bazillus VIII. Auch hier scheint wieder schlechte Agglutinabilität des letzteren Bazillus vorzuliegen. Mit dem gleichen Serum wurden wieder sämtliche Sammlungsstämme agglutiniert (Tab. XII). Es ergab sich jedoch nur eine Agglutination bis zu 200 bei Shiga und Flexner, bis zu

Tabelle XII.

Agglutinationsprüfung des **Serums 81** vom 3. Mai, hergestellt mit Stamm **6831/14.**

		100	200	500	1000	2000	4000
	Stamm 31/14	+	+	+	+	±	0
	,, 53/15	+ +	+	+	+	±	0
	,, VIII	+ + +	+ +	+ +	0	0	0
	,, 80/3	+ + +	+ +	+	+	±	0
	Pseudo-D. 77/5	+	0	0	0	0	0
Sammlungsstämme	Shiga II . . .	+	+	0	0	0	0
	,, III . . .	+	± ?	0	0	0	0
	,, B. . . .	+	±	0	0	0	0
	,, Jena . .	+	±	0	0	0	0
	Flexner 7416/17	±	±	0	0	0	0
	,, M.. .			spontan	agglutiniert		
	,, K.W.A.	+	±	0	0	0	0
	,, B. . .	+	± ?	0	0	0	0
	,, Jena .	+	+	0	0	0	0
	Y 7442	+	+	±	0	0	0
	Y 7350	+	+	0	0	0	0
	Y Dithorn . .	+	±	0	0	0	0
	Y Jena . . .	+	+	±	0	0	0
	Y Balte . . .	+	±	0	0	0	0

500 bei den Y-Stämmen. Am 13. Mai betrug sodann der Titer des Serums 81 für den Epidemiestamm 1:5000, während Shiga und Y nur bis zu 200, Flexner nur bis 100 agglutiniert wurde.

[1] **Anm. bei der Korr. Später erwies es sich, daß der Stamm 53/15 in seinem antigenen Verhalten eine gewisse Sonderstellung einnimmt, seine agglutinogene Eigenschaft ist lange nicht so gut wie bei den anderen Stämmen. Näheres darüber wird später veröffentlicht werden.**

Tabelle XIII.

Agglutinationsprüfung des **Serums 106** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **6829/6.**

		100	500	800	1000	2000	4000
	Stamm VIII .	+ + +	+ + +	+ +	+	0	0
	,, 31/4 .	+ +	+ +	+ +	+ +	+	0
	,, 33/5 .	++++	+ + +	+ +	+ +	+	0
	,, 80/3 .	++++	+ + +	+ +	+ +	+	0
	,, 29/6 .	+ + +	+ +	+ +	+	±	0
	,, VII K.1	+ +	+ +	+	+	0	0
Sammlungsstämme	Shiga II . . .	+	0	0	0	0	0
	,, III . . .	+	0	0	0	0	0
	,, B. . .	+	0	0	0	0	0
	,, Jena. .	±	0	0	0	0	0
	Flexner K.W.A.	0	0	0	0	0	0
	,, Jena	+	?	0	0	0	0
	,, B. .	etwas spontan agglutiniert					
	,, 7416/17	±	0	0	0	0	0
	Y Jena . . .	+	0 ?	0	0	0	0
	Y Balte . . .	+	0	0	0	0	0
	Y Dithorn . .	+	0	0	0	0	0
	Y 7350 . . .	+	0 ?	0	0	0	0
	Y 7442 . . .	+	0	0	0	0	0
	Pseudo-D. 77/5	+	±	0	0	0	0

Tabelle XIV.

Agglutinationsprüfung des **Serums 107** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **6833/5.**

		100	200	500	800	1000	2000	3000
	Stamm VIII . . .	++++	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
	,, 31/14 . . .	++++	+ +	+ +	+ +	+	+	+
	,, 80/3 . . .	++++	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	+
	,, 33/5 . . .	++++	++++	+ + +	+ +	+	+	+
Sammlungsstämme	Shiga II . . .	±	?	0	0	0	0	0
	,, III . . .	+	+	?	0	0	0	0
	,, B. . . .	+	±	0	0	0	0	0
	,, Jena. . .	±	0	0	0	0	0	0
	Flexner B. . .	±	0	0	0	0	0	0
	,, K.W.A.	+	?	0	0	0	0	0
	,, 7416/17	+	±	0	0	0	0	0
	,, Jena .	etwas spontan agglutiniert						
	Y 7350	+	±	0	0	0	0	0
	Y 7442	+	+	0	0	0	0	0
	Y Dithorn . . .	+	+	0	0	0	0	0
	Y Balte	±	0	0	0	0	0	0
	Y Jena	+	+	0	0	0	0	0
	Pseudo-D. 77/5 . .	±	0	0	0	0	0	0

Tabelle XV.

Agglutinationsprüfung des **Serums 108** vom 26. Mai, hergestellt mit Stamm **6873/2.**

	100	200	500	800	1000	2000	4000
Stamm 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+	0
,, 33/5 . . .	++++	+ +	+	+	+	+	0
,, 80/3 . . .	+ + +	+ +	+ +	+	+	+	0
,, 73/2 . . .	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	±
,, VIII . . .	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Sammlungsstämme:							
Shiga II . . .	+	+	±	0	0	0	0
,, III . . .	+	+	±	0	0	0	0
,, B. . . .	+	+	0	0	0	0	0
,, J. . . .	+	+	0	0	0	0	0
Flexner B. . .	+	±	0	0	0	0	0
,, M. . .	+	±	0	0	0	0	0
,, K.W.A.	±	0	0	0	0	0	0
,, 7416/17	±	±	0	0	0	0	0
,, Jena .	+	+	0	0	0	0	0
Y Jena	+	+	±	0	0	0	0
Y 7442	+	+	±	0	0	0	0
Y 7350	+	+	±	0	0	0	0
Y Dithorn . . .	+	+	±	0	0	0	0
Y Balte	+	+	±	0	0	0	0
St. Pseudo-D. 77/5	?	0	0	0	0	0	0

Tabelle XVI.

Agglutinationsprüfung des **Serums 109** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **9880/3.**

	100	200	500	800	1000	2000
Stamm 80/3 . .	++++	+ + +	+ +	+	+	0
,, VIII . .	+ + +	+ +	+	0	0	0
,, 31/14 . .	+ +	+ +	+	+	+	0
,, 53/15 . .	+	+	+	+	±	0
Sammlungsstämme:						
Shiga Jena .	±	0	0	0	0	0
,, B. . .	?	0	0	0	0	0
,, II . .	±	0	0	0	0	0
,, III . .	+	±	0	0	0	0
Flexner B. . .	±	?	0	0	0	0
,, K.W.A.	+	?	0	0	0	0
,, 7416/17	+	+	0	0	0	0
,, Jena .	+	±	0	0	0	0
Y 7350 . . .	+	±	0	0	0	0
Y 7442 . . .	+	+	?	0	0	0
Y Dithorn . .	+	±	0	0	0	0
Y Balte . . .	+	?	0	0	0	0
Y Jena . . .	+	+	0	0	0	0

Das Kaninchen 106 wurde mit dem Bazillus 6829/6 mit drei Injektionen immunisiert. Nach der dritten erhob sich der Titer am 17. Mai für den Eigenstamm bis zu 1: 2000. Der Epidemiestamm VII K. 1 wurde bis zu 1: 1000 agglutiniert; Stamm VIII ebenfalls bis 1000; 31/14, 33/5 und 80/3 bis 2000. Shiga, Flexner und Y hingegen nur in der Verdünnung 1: 100 (Tab. XIII).

Das Kaninchen 107 wurde mit dem Stamm 6833/5 immunisiert. Es erreichte nach drei Injektionen den Titer 1: 3000. Gleich hoch ist der Titer für Stamm VIII, 31/14 und 80/3. Die Agglutinationen erhoben sich bei zwei Stämmen bis 200, bei den übrigen nur bis zu 100. Auch für die Flexner- und Y-Stämme war 200 das höchsterreichte Resultat (Tab. XIV).

Serum 108, hergestellt mit Bazillus 73/2, zeigt nach vier Injektionen bereits starkklumpige Agglutination bis Verdünnung 1: 4000. Bazillus VIII wird bis zu 4000 gut agglutiniert; 31/14, 33/5 und 80/3 bis 1: 2000; Shiga und Y werden sehr schwach bis zur Verdünnung 1: 500 agglutiniert, Flexner nur bis zu 200 (Tab. XV).

Serum 109, hergestellt mit Stamm 80/3, wird ebenfalls nach drei Injektionen bis zum Titer 1: 1000 wirksam. In der gleichen Höhe wie der Eigenstamm werden die Bazillen 31/14 und 53/15 agglutiniert. Der schlecht agglutinable Stamm VIII bleibt etwas zurück. Shiga, Flexner und Y nur bis zur Verdünnung 1: 200 (Tab. XVI).

Schließlich ist das Serum 84 von besonderem Interesse, da es mit dem bereits mehrfach genannten Stamm 6877/5 hergestellt worden ist. Nach vier Injektionen wurde der Eigenstamm 77/5 bis zum Titer 5000 agglutiniert. Von den sonstigen Epidemiestämmen (geprüft wurden Bazillus VIII, 31/14 und 53/15) wurde keiner in einer höheren Verdünnung wie 1: 100 beeinflußt. Wohl aber wurden die Stämme 77/1/2/3 bis zur Verdünnung 1: 5000 agglutiniert. Die gleiche Agglutinationshöhe erreichten von unseren Sammlungsstämmen nur drei Y-Stämme, und zwar Y 7350, Y Dithorn und Y Balte. Y Jena wurde bis 1: 1000 agglutiniert, desgleichen zwei Flexnerstämme. Die übrigen Flexnerstämme nur bis zu 500. Die Shigastämme nur bis zum Titer 1: 200 (Tab. XVII).

Als Gegenkontrolle gehört hier noch die Immunisation des Kaninchens 110 mit dem Shigastamm Shiga III her. Wie wir aus Tab. XVIII sehen, werden die Shigastämme alle bis zum Titer 1: 1000 agglutiniert. Es ist dies ein Beweis, daß der Bazillus Shiga III wirklich ein Shiga-Krusebazillus gewesen ist. Diesen Stamm hatten wir für die meisten Kontrolluntersuchungen benutzt. Auch mit diesem Shigaserum agglutinierten unsere Epidemiestämme nicht, Flexner bis 100, Y zweimal bis 500.



Tabelle XVII.

Agglutinationsprüfung des **Serums 84** vom 17. April, hergestellt mit Stamm **6877/5 (Pseudodysenterie).**

	100	500	1000	2000	5000	10000
Stamm 77/5 . .	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	± ?
,, 77/3 . .	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	± ?
,, 77/2 . .	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	0
,, 77/1 . .	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+	0
,, VIII . .	0	0	0	0	0	0
,, 31/14 . .	+	0	0	0	0	0
,, 53/15 . .	+	0	0	0	0	0

Sammlungsstämme

	100	200	500	1000	2000	5000	10000
Shiga II . .	+	+	0	0	0	0	0
,, III . .	+	+	0	0	0	0	0
,, Jena. .	+	±	0	0	0	0	0
,, Berlin .	+	+	0	0	0	0	0

	100	500	1000	2000	5000	10000
Flexner Jena	+ +	+ +	±	0	0	0
,, Berlin	+ +	+ +	±	0	0	0
,, 7476/17	+ +	+ +	0	0	0	0
,, K.W.A.	+ +	+ +	0	0	0	0
Y 7442 . . .	+ +	+ +	+ +	+	0	0
Y Jena . . .	+ +	+ +	+	0	0	0
Y 7350 . . .	+ + +	+ +	+ +	+	±	0
Y Dithorn . .	+ + +	+ +	+ +	+	±	0
Y Balte . . .	+ + +	+ +	+ +	+	±	0

Diese vielfachen Agglutinationen zeigen nun so ziemlich alle dasselbe. Es ergibt sich, daß die Stämme der Epidemie in den Seren Agglutinine hervorrufen, die vollkommen spezifisch qualitativ und quantitativ nur die Stämme der Epidemie beeinflussen. Dabei ist noch besonders zu bemerken, daß die Epidemiestämme von allen Seren ungefähr gleich beeinflußt wurden, wenn sie nicht inagglutinabel waren (Beispiel Bazillus VIII). Es waren dabei immer mit Sorgfalt Stämme von Anfang, von der Mitte und vom Ende unserer Reihe ausgewählt worden. **Nach dem Ausfall der Prüfungen gehören die Stämme alle zusammen.** Auch die Shigastämme werden trotz ihrer oben vermuteten Verwandtschaft meist nur schwach agglutiniert. Gerade bei den besten Seren, die die Titerhöhe 1:5000 erreichten, zeigte sich dies am allerdeutlichsten. Aber auch bei dem niedrigsten Titer 1:1000 (Serum 109) war das gleiche Verhalten scharf ausgeprägt. Es ist dies für die verschiedenen Sera in Tab. XIX nochmals

Tabelle XVIII.

Agglutinationsprüfung des **Serums 110** vom 8. Juni, hergestellt mit Stamm **Shiga III.**

	100	200	500	800	1000
Shiga II	+ +	+	+	+	+
,, III	+	+	+	+	+
,, Berlin	+ +	+ +	+ +	+	+
,, Jena	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ +
53/15	± ?	0	0	0	0
31/14	0	0	0	0	0
VIII	0	0	0	0	0
77/5	±	0	0	0	0
80/3	0	0	0	0	0
Flexner Berlin	+	± ?	0	0	0
Flexner Jena	±	± ?	0	0	0
Flexner M.		spontan agglutiniert			
Flexner K.W.A.	±	0	0	0	0
,, 7416	±	0	0	0	0
Y Jena	+	±	±	0	0
Y 7350	+	+	±	0	0
Y Balte	±	0	0	0	0
Y Dithorn	+	+	0	0	0

Tabelle XIX.

Die Sera erreichten folgende Höchsttiter (Haupt- und Nebenagglutinine mit

Nummer d. Serums	hergestellt mit Stamm	I. dem Eigenstamm und den übr. Epidemiestämmen	II. Bazillus Shiga-Kruse	III. Baz. Flexner	IV. Baz. Y	
76	VIII	1000	500	200	500	
77	6553/15	2000—4000	500	500	500	
81	6831/15	2000	200	200	500	
106	6829/6	2000	100	100	100	
107	6833/5	3000	200	200	100	
108	6973/2	4000	500	200	500	
109	6880/3	1000	200	200	200	
		I. nur mit Eigenstamm				V. mit den übr. Epidemiest.
84	Pseudodys. 6877/5	5000	200	1000	5000	0—100
		I. mit den Epidemiestämmen	II. mit Eigenst. u. den anderen Shigastämmen			
110	Shiga III	0—100	1000	200?	500	

deutlich nebeneinander gestellt. Wenn nun auch qualitativ und quantitativ die Agglutination der Shigastämme weit hinter der der Epidemiestämme zurückbleibt, so war die Agglutination der Shigastämme manchmal doch noch um ein weniges besser als diejenige der Pseudodysenteriebazillen.

Das soeben Gesagte bezieht sich auf alle Sera mit Ausnahme des Serums 84. Die Sera waren hergestellt mit Stämmen vom Anfang, vom Ende und von der Mitte unserer Reihe. Der Stamm VIII war am 23. Januar herausgezüchtet worden; der Stamm 53/15 am 26. Januar; 29/6, 31/14 und 33/5 am 13. Februar; 73/2 und 80/3 am 16. Februar. Es waren die Stämme absichtlich so verstreut ausgewählt worden, um festzustellen, ob sich während des Verlaufes der Epidemie irgendwelche Veränderungen der Stämme feststellen ließen. Außerdem hatten wir darauf Bedacht genommen, Stämme auszuwählen, die sich bei der Agglutination mit den Sammlungsseren und mit den Krankenseren verschiedenartig verhalten hatten. Es waren Stämme dabei, die von den Sammlungsseren überhaupt nicht, andere, die nur ganz schwach agglutiniert wurden, und schließlich auch der, der relativ die beste Agglutination gezeigt hatte, das ist der Stamm 53/15. Auch der Stamm, der mit den Patientenseren am besten reagiert hatte, 31/14, war verwendet worden.

Größere Unterschiede irgendwelcher bedeutender Art unter diesen Stämmen ließen sich bei der Agglutination nicht feststellen. In ihrer agglutinogenen Eigenschaft verhielten sie sich alle vollkommen gleich. Ja wir sahen z. B., daß der Bazillus VIII Agglutinine hervorrief, die besser mit dem Stamm 31/14 arbeiteten als mit ihm selber. Wir führten dies Verhalten auf schlechte Agglutinabilität des Stammes VIII zurück, da sich in dessen Verhalten wiederholt Schwankungen zeigten.[1]

Wesentlich anders verhielt sich das Serum, hergestellt mit Bazillus 6877/5. Dieses Serum beeinflußte keinen der übrigen Epidemiestämme, ebensowenig wie die Shigastämme unserer Sammlung. Dagegen agglutinierte es verschiedene unserer Y-Stämme bis zu seiner Titergrenze und einige Flexnerstämme schwächer. Nach dem Ausfall dieser Prüfung können wir also feststellen, daß die Stämme 77 mit unseren Y-Stämmen in eine Gruppe gehören. Es ist dies also das gleiche Resultat, wie wir es bei der kulturellen Prüfung schon gefunden hatten.

Nicht so einfach aber ist die Beurteilung der anderen Epidemiestämme. In Zusammenfassung des vorher Gesagten sei hier festgestellt, daß nach Ausfall der Agglutinationen mit den Kaninchenseren dieselben

[1] Anm. bei der Korr. Die agglutinogene Eigenschaft vom Stamm 53/15 ließ später bedeutend nach.



von unseren übrigen Sammlungsstämmen getrennt werden müssen. Weder zur Gruppe der Pseudodysenteriebazillen, noch zur Gruppe der Shiga-Krusebazillen ergaben sich nähere serologische Beziehungen.

Noch klarer und deutlicher ergibt sich diese Sonderstellung bei den Versuchen, die wir jetzt schildern werden. Das sind die

F. Absättigungsversuche mit den verschiedenen Kaninchenseren.

Die Technik dieser Castellanischen Versuche bedurfte zuerst einer gewissen Ausbildung. Die Angaben, die von den früheren Autoren gemacht werden, sind leider mit wenigen Ausnahmen über die Art der Anstellung sehr wenig eingehend, und es sei deshalb hier zunächst eine Schilderung unseres Verfahrens vorhergeschickt.

Zuerst versuchten wir die Absättigung in mäßiger Verdünnung des Serums mit einigen Ösen oder höchstens einer Kultur während 24 Stunden. Es stellte sich jedoch heraus, daß dieses Verfahren nicht zu dem gewünschten Resultat führte. Es waren wohl die Agglutinine etwas vermindert, aber eine restlose Ausfällung derselben ließ sich dadurch nicht erzielen. Wir gingen deshalb bald zur Verreibung von sehr vielen Kulturen während mehrerer Tage über. Am besten waren die Resultate, wenn wir auf je 9—10 ccm einer Verdünnung von 1:50 an 3—4 Tagen hintereinander je 5 ganze Kulturen des Bazillus verrieben, und am 5. Tage dann die Anstellung des eigentlichen Versuches erfolgte. Nach der Verreibung am 1. Tage kamen die Röhrchen für 1—2 Stunden in den Brutschrank, dann wurden sie im Eisschrank aufbewahrt. Damit ein Verderben der Verdünnungen ausgeschlossen werden konnte, wurden 0·5 Prozent Formalin zugesetzt. Nachdem also auf diese Weise ungefähr 20 Kulturen in jedem Röhrchen zur Absättigung gedient hatten, wurde scharf und lange zentrifugiert, und die vollständig klar gewordene obere Flüssigkeitsschicht zur Anstellung der Verdünnungen benutzt. Mit diesem Verfahren konnten wir mehrfach die restlose Herausnahme selbst sehr stark wirkender Agglutinine hervorrufen. Wurde auch nur wenig von diesem Programm gestrichen, wie es manchmal sich aus Zeitmangel und anderem als notwendig erwies, so war immer die Folge eine weniger vollständige Herausnahme der Agglutinine. Es sei noch hierzu bemerkt, daß die jedesmal mit aufgeführte Kontrolle genau in derselben Weise, nur ohne die Absättigung, behandelt worden war, d. h. die Verdünnung 1:50 des Serums mit 0·5 Prozent Formol wurde mit den Absättigungsröhrchen in den Brutschrank und in den Eisschrank gesetzt und erst am selben Tage, an dem mit den abgesättigten Seren agglutiniert wurde, benützt.



Frühere Untersucher pflegten gewöhnlich den Ausfall des Castellanischen Versuches in der Agglutination im hängenden Tropfen zu beurteilen. Um jedoch so sicher wie möglich zu gehen, benutzten wir die gewöhnliche Reagenzgläseragglutination. Es wurde bei unseren Versuchen in je 1 ccm der Verdünnung 1 Öse des zu agglutinierenden Bazillus verrieben, und der Ausfall mit dem Agglutinoskop beurteilt. Bei diesen Versuchen ist nun ganz besonderes Gewicht auf den qualitativen Ausfall der Agglutinationen gelegt worden, und derselbe wurde immer sorgfältig gebucht. Es bedeutet in den Tabellen ++++ ganz grobe Schollen, +++ grobe Klumpen, ++ grobkörnige Agglutination; diese drei Ausfälle waren makroskopisch ohne weiteres sichtbar. Bei der nächsten Unterabteilung, + feinkörnige Agglutination, war dieser Ausfall makroskopisch nur schlecht sichtbar. Das nächste Zeichen ± bedeutet eine sehr feinkörnige Agglutination, die nur mit dem Agglutinoskop zu beobachten war. Da grundsätzlich jeder Befund gebucht wurde, so führen wir noch mit dem Zeichen ? die Agglutination an, die auch im Agglutinoskop fast gar nicht mehr zu sehen war, die also sehr fraglich erscheinen muß.

Tabelle XX.

Absättigungsversuch mit **Serum 76** vom 4. Mai, hergestellt mit Stamm **VIII** (Titer 1: 1000).

Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung, 4 Tage in Verdünnung.					
Baz. VIII	++	++	++	+	±
,, 31/14	++	++	+	+	+
Shiga III	+	±	0	0	0
Flexner Jena	±	0	0	0	0
Y	+	0	0	0	0
II. Nach 4 Tagen Absättigung mit Bazillus VIII.					
Baz. VIII	0	0	0	0	0
,, 31/14	±	±	0	0	0
Shiga III	0	0	0	0	0
Flexner Jena	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0
III. Nach gleicher Absättigung mit Shiga III.					
Baz. VIII	++	++	++	++	+
,, 31/14	++	++	+	+	+
Shiga III	±	0	0	0	0
Flexner Jena	±	0	0	0	0
Y	±	0	0	0	0

Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
IV. Nach gleicher Absättigung mit Flexner Jena.					
Baz. VIII	+ +	+ +	+	+	±
„ 31/14	+ +	+ +	+	+	+
Shiga III	?	0	0	0	0
Flexner Jena	0	0	0	0	0
Y	±	0	0	0	0
V. Nach gleicher Absättigung mit Y.					
Baz. VIII	+++	++	++	++	+
„ 31/14	++	++	++	+	+
Shiga III	± ?	0	0	0	0
Flexner Jena	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0

Gleich der Versuch mit dem ersten Serum, das wir hergestellt hatten von Kaninchen 76, gab einen sichtbaren Erfolg. Wie die Kontrolle I in Tab. XX zeigt, ist der Titer des Serums 1:1000 durch das 4 Tage lange Stehen in der Verdünnung nicht vermindert worden. Sowohl der Stamm, der zur Herstellung des Serums gedient hatte, Bazillus VIII, wie der Epidemiestamm 31/14 werden bis zu diesem Titer gut agglutiniert Die Mitagglutination von Shiga, Flexner und Y ist dagegen nur unbedeutend, besonders im Vergleich zu der grobkörnigen Agglutination der Epidemiestämme.

Die Absättigung mit Bazillus VIII während der 4 Tage hat nun zu einer vollständigen Herausnahme fast aller Agglutinine geführt, nur für Bazillus 31/14 ist ein kleines Restchen übrig geblieben. Sonst sind die Agglutinine für VIII, Shiga, Flexner und Y vollständig verschwunden.

Tabelle XXI.

Absättigungsversuch mit **Serum 77** vom 24. April, hergestellt mit Stamm **53/15** (Titer 1:4000).

Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung, 4 Tage Verdünnung.				
Baz. 53/15	+	+	+	+
„ 31/14	+	+	±	±
„ VIII	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	±
Flexner Jena	±	±	0	0
Y	+	+	±	0



Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000
II. Nach 4 Tagen Absättigung mit Bazillus 53/15.				
Baz. 53/15	±	0	0	0
„ 31/14	±	0	0	0
„ VIII	0	0	0	0
Shiga III	±	0	0	0
Flexner Jena	±	±	0	0
Y	+	+	±	0
III. Nach 4 Tagen Absättigung mit Shiga III.				
Baz. 53/15	+	+	+	+
„ 31/14	+	+	±	±
„ VIII	±	0	0	0
Shiga III	±	0	0	0
Flexner Jena	±	0	0	0
Y	±	± ?	0	0
IV. Nach 4 Tagen Absättigung mit Flexner Jena.				
Baz. 53/15	+	+	+	+
„ 31/14	+	+	±	±
„ VIII	±	0	0	0
Shiga III	+	+	+	0
Flexner Jena	0	0	0	0
Y	+	+	0	0
V. Nach 4 Tagen Absättigung mit Y.				
Baz. 53/15	+	+	+	+
„ 31/14	+	+	±	±
„ VIII	±	0	0	0
Shiga III	+	+	0	0
Flexner Jena	0	0	0	0
Y	0	0	0	0

Ganz anders aber fallen die anderen Absättigungen aus. Weder die Absättigung mit Shiga, noch diejenige mit Flexner und Y vermögen die Agglutination der Epidemiestämme auch nur um das geringste zu vermindern. Dieselben sind vollständig gleich wie in der Kontrolle. Wohl aber vermindern sie die auf sie selbst gerichteten Nebenagglutinine. Eine serologische Beziehung zwischen den Epidemiestämmen und unseren Sammlungsstämmen ist also hier nicht im geringsten festzustellen.

Genau so schlagend ist die Beweiskraft des nächsten Versuches (Tab. XXI): Absättigung mit Serum 77, das mit Stamm 53/15 hergestellt ist. Es zeigte sich bei diesem Versuche in der Kontrolle wieder, was wir oben schon bei den Agglutinationen besprachen, daß der Bazillus VIII schlecht agglutiniert wurde. Wie schon damals angedeutet, wird das an der zeitweilig schlechten Agglutinabilität dieses Stammes

gelegen haben. Wieder sehen wir bei der Absättigung mit dem Eigenstamm fast vollständige Herausnahme der Agglutinine für die Epidemiestämme und Shiga-Kruse. Jedoch die schwachen Agglutinine für Flexner und Y sind nicht wesentlich vermindert. Doch spielen dieselben bei dem hohen Titer des Serums (1:4000) keine bedeutende Rolle. Die Absättigung mit Shiga III vermag wieder nur die auf ihn selbst gerichteten Nebenagglutinine zu vermindern. In gleicher Weise wirken Flexner und Y. Bei letzterem zeigt sich noch eine Wirkung auf die Flexner- und Shigaagglutinine. In allen diesen Versuchen jedoch bleiben die Agglutinine für die Stämme der Epidemie vollständig unberührt.

Tabelle XXII.

Absättigungsversuch mit **Serum 81** vom 13. Mai, hergestellt mit Stamm **31/14** (Titer 1:5000).

Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000	2000	5000
I. Kontrolle ohne Absättigung, 4 Tage in Verdünnung.						
Baz. 31/14 . . .	+ +	+ +	+	+	+	±
Shiga III . . .	+	+	?	0	0	0
Flexner Jena .	+	0	0	0	0	0
Y	+	+	0	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Stamm 31/14.						
Baz. 31/14 . . .	+	+	±	0	0	0
Shiga III . . .	0	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	± ?	0	0	0	0	0
Y	+	±	0	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.						
Baz. 31/14 . . .	+ +	+ +	+	+	±	±
Shiga III . . .	0	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	±	0	0	0	0	0
Y	±	0	0	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena.						
Baz. 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+	+	±
Shiga III . . .	±	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	0	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.						
Baz. 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+
Shiga III . . .	±	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	0	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0	0

Bei dem nächsten Serum 81, hergestellt mit Stamm 31/14, sehen wir bei hohem Titer für den Herstellungsstamm (1:5000) nur schwache Nebenagglutinine für Shiga, Flexner und Y. Die Absättigung mit dem Eigenstamm vermindert die Eigenagglutinine bis auf den Titer 500, die Shigaagglutinine werden vollständig herausgenommen, die von Flexner und Y etwas vermindert. Shiga-, Flexner- und Y-Absättigung dagegen lassen wieder die Eigenagglutinine qualitativ und quantitativ vollständig unberührt. Die auf die absättigenden Stämme selbst gerichteten Agglutinine werden jedoch jedesmal vollständig herausgenommen (Tab. XXII).

Das nächste Serum 106, hergestellt mit Stamm 29/6, zeigt bei einem Titer von 1:2000 sehr gute Agglutination der Bazillen 29/6 und

Tabelle XXIII.

Absättigungsversuch mit **Serum 106** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **29/6** (Titer 1:2000).

Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000	1200	1500
I. Kontrolle ohne Absättigung. 3 Tage Verdünnung.						
Baz. 29/6 . . .	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+	0
,, 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+	+	+
Shiga III . . .	+ +	+ +	+	0	0	0
Flexner Jena .	+	+	+	0	0	0
Y	+	+	+	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Bazillus 29/6 mit 5 Kulturen an 3 Tagen.						
Baz. 29/6 . . .	+	+	±	0	0	0
,, 31/14 . . .	+	+	0	0	0	0
Shiga III . . .	+	+	0	0	0	0
Flexner Jena .	+	+	±	0	0	0
Y	+	+	±	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.						
Baz. 29/6 . . .	+ + +	+ + +	+ +	+	+	0
,, 31/14 . . .	+ +	+ +	+	+	+	+
Shiga III . . .	0	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	±	±	0	0	0	0
Y	+	±	0	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena.						
Baz. 29/6 . . .	+ +	+ +	+ +	+	+	0
,, 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+	+	+
Shiga III . . .	±	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	0	0	0	0	0	0
Y	+	±	0	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.						
Baz. 29/6 . . .	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +	0
,, 31/14 . . .	+ +	+ +	+ +	+ +	+	+
Shiga III . . .	+	0	0	0	0	0
Flexner Jena .	0	0	0	0	0	0
Y	± ?	0	0	0	0	0

31/14. In diesem Falle war die Absättigung während 3 Tagen mit insgesamt nur 5 Kulturen vorgenommen worden. Es ergab sich infolgedessen keine so hochgradige Absenkung des Titers. Wohl aber fiel derselbe für 29/6 auf 500 und für 31/14 auf 200. Auch war die qualitative Agglutination stark vermindert. Die Shigaagglutinine erfuhren eine geringe Herabsetzung, die jedoch auch die Qualität betraf. Ebenso wurden die Flexner- und Y-Stämme etwas weniger agglutiniert. Die Absättigung mit Shiga, Flexner und Y dagegen ließ wieder die Agglutination der Epidemiestämme vollkommen unbeeinflußt; wohl aber nahmen sie wieder die auf

Tabelle XXIV.

Absättigungsversuch mit **Serum 107** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **33/5** (Titer 1: 3000).

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.					
Baz. 33/5	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+ +
„ 31/14	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
Shiga III	+	±	?	0	0
Flexner Jena	+	+	0	0	0
Y Jena	+	+	0	0	0
II. Nach 2 Tagen Absättigung mit Bazillus 33/5 (mit 6 Kulturen).					
Baz. 33/5	±	0	0	0	0
„ 31/14	±	±	±	±	±
Shiga III	+	0	0	0	0
Flexner Jena	+	0	0	0	0
Y	+	±	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III (ebenso).					
Baz. 33/5	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ +
„ 31/14	+ +	+ +	+ +	+	+
Shiga III	?	0	0	0	0
Flexner Jena	?	0	0	0	0
Y Jena	+	± ?	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena (ebenso).					
Baz. 33/5	++++	++++	+ + +	+ +	+ +
„ 31/14	+ +	+ +	+	+	+
Shiga III	±	0	0	0	0
Flexner Jena	?	0	0	0	0
Y Jena	+	±	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y (ebenso).					
Baz. 33/5	++++	++++	+ + +	+ +	+ +
„ 31/14	+ +	+ +	+ +	+	+
Shiga III	+	0	0	0	0
Flexner Jena	±	0	0	0	0
Y Jena	0	0	0	0	0

sie selbst gerichteten Agglutinine heraus, ein Zeichen, daß an und für sich trotz ihrer geringen Größe die Absättigung genügend gewesen ist (Tab. XXIII).

Der nächste Versuch mit Serum 107, hergestellt mit Stamm 33/5, zeigt sehr starke Agglutination der Epidemiestämme bis zu 1000. Nach dem starken Ausfall der Agglutination im letzten Röhrchen ist anzunehmen, daß der Titer eigentlich noch bedeutend höher ist. Shiga-Kruse, Flexner und Y werden nur bis 200 agglutiniert. Wieder ist die Absättigung mit dem Eigenstamm für die Epidemiestämme vollständig wirksam. Für Stamm 33/5

Tabelle XXV.

Absättigungsversuch mit **Serum 108** vom 26. Mai, hergestellt mit Stamm **73/2** (Titer 1: 4000).

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000	2000	4000
I. Kontrolle ohne Absättigung.							
Baz. 73/2 . . .	+++	+++	++	++	++	++	±
,, VIII . . .	++++	+++	+++	++	++	++	+
Shiga III . . .	+	±	±	0	0	0	0
Flexner	+	+	±	0	0	0	0
Y	+	+	±	0	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Stamm 73/2.							
Baz. 73/2 . . .	+	+	+	+	+	±	0
,, VIII . . .	+	±	0	0	0	0	0
Shiga III . . .	+	+	±	0	0	0	0
Flexner	+	+	±	0	0	0	0
Y	+	+	±	0	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III.							
Baz. 73/2 . . .	++++	++++	+++	+++	++	++	±
,, VIII . . .	++++	++++	+++	+++	++	+	±
Shiga III . . .	±	0	0	0	0	0	0
Flexner	+	±	0	0	0	0	0
Y	+	±	0	0	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner.							
Baz. 73/2 . . .	++++	++++	++++	+++	++	++	±
,, VIII . . .	++++	++++	++++	+++	++	++	+
Shiga III . . .	+	+	±	0	0	0	0
Flexner	0	0	0	0	0	0	0
Y	+	±	±	0	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y.							
Baz. 73/2 . . .	++++	++++	++++	+++	+++	++	+
,, VIII . . .	++++	++++	++++	+++	+++	++	++
Shiga III . . .	+	+	±	0	0	0	0
Flexner	+	+	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0	0	0



fast vollständige, für 31/14 sehr starke Absenkung der Agglutinine. Wieder erweisen sich für diese beiden Stämme die Absättigungen mit Shiga, Flexner und Y als vollkommen wirkungslos, nur die Nebenagglutinine erliegen wieder diesen Absättigungen (Tab. XXIV).

Auch das nächste Serum 108, hergestellt mit Stamm 73/2, zeigt wieder im wesentlichen das gleiche Bild. Der Titer betrug 4000 für die beiden geprüften Stämme 73/2 und VIII, für Shiga, Flexner und Y 500. Die Absättigung war hier etwas vermindert ausgeführt worden, nur an 3 Tagen. Es zeigte sich infolgedessen bei der Absättigung mit dem Eigenstamm

Tabelle XXVI.

Absättigungsversuch mit **Serum 109** vom 17. Mai, hergestellt mit Stamm **80/3** (Titer 1:1000).

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.					
Baz. 80/3	+ +	+ +	+	±	0
,, VIII	+ +	+ +	+	±	0
Shiga III	+	+	0	0	0
Flexner Jena	+	+	0	0	0
Y Jena	+	+	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Stamm 80/3 an 4 Tagen mit 8 Kulturen.					
Baz. 80/3	0	0	0	0	0
,, VIII	0	0	0	0	0
Shiga III	0	0	0	0	0
Flexner Jena	+	±	0	0	0
Y Jena	+	±	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Shiga III (ebenso).					
Baz. 80/3	+ + +	+	±	0	0
,, VIII	+ + +	+ +	+ +	+	0
Shiga III	0	0	0	0	0
Flexner Jena	+	0	0	0	0
Y Jena	+	±	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena (ebenso).					
Baz. 80/3	+ + +	+ +	+	±	0
,, VIII	+ + +	+ +	+ +	+	0
Shiga III	±	0	0	0	0
Flexner Jena	0	0	0	0	0
Y Jena	+	±	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Y Jena.					
Baz. 80/3	+ + +	+ +	+ +	±	0
,, VIII	+ + +	+ +	+ +	+	0
Shiga III	±	?	0	0	0
Flexner Jena	±	±	0	0	0
Y Jena	0	0	0	0	0

nur eine geringe quantitative Absenkung zum Titer 2000; qualitativ ist jedoch die Absenkung sehr stark, denn die groben Klumpen, die bis zum Titer 2000 sonst beobachtet werden konnten, fehlten vollkommen. Die Agglutination war nur noch feinkörnig. Für Bazillus VIII sind die Agglutinine bis auf 200 geschwunden. Die Nebenagglutinine wurden nicht beeinflußt, wohl auch nur durch die schwache Absättigung. Shiga-, Flexner- und Y-Absättigung lassen dagegen wieder die gegen die Epidemiestämme gerichteten Agglutinine vollkommen unbeeinflußt, wohl aber werden die jeweiligen Nebenagglutinine restlos herausgenommen (Tab. XXV).

Und wieder das gleiche Bild zeigt uns das letzte mit diesen Stämmen hergestellte Serum 109, Stamm 80/3 (Tab. XXVI).

Vorher betrug der Titer des Serums 1:1000. In der Kontrolle bei diesem Versuch nur 1:800. Jedoch war die Qualität besonders in den niederen Verdünnungen bedeutend besser als die Mitagglutination von Shiga-Kruse, Flexner und Y, die nur bis 200 mitging. Wir finden hier wieder nach Absättigung mit dem Eigenstamm während 4 Tagen vollständige Herausnahme der Agglutinine für die Stämme 80/3, VIII und Shiga. Flexner- und Y-Agglutinine werden nur schwach beeinflußt. Wieder finden wir bei den anderen Absättigungen keine Verminderung der Agglutinine für die Epidemiestämme. Wieder werden die jeweiligen Nebenagglutinine durch die zugehörigen Stämme restlos herausgenommen.

Übereinstimmend bei diesen 7 Versuchen finden wir die vollständige oder fast vollständige Herausnahme der auf die Epidemiestämme gerichteten Agglutinine durch den Eigenstamm. Auch die anderen Agglutinine für Shiga-Kruse, Flexner und Y wurden bei dieser Art der Absättigung, wenn sie genügend stark ausgeführt wurde, wesentlich vermindert. Nicht ein einziges Mal konnten wir jedoch eine Beeinflussung der Eigenagglutinine durch die Absättigung mit unseren Sammlungsstämmen feststellen.

Es ist damit die Vermutung, die wir oben bei der Betrachtung der einfachen Agglutination äußerten, und die nach dem Ausfall jener schon wahrscheinlich war, gefestigt, nämlich, daß es sich hier um Stämme handelt, die serologisch keine Beziehungen zu den übrigen Ruhrtypen besitzen, jedenfalls nicht größere, als wie unter den bekannten Typen Shiga-Kruse einerseits und den Pseudodysenteriebazillen andererseits bisher auch schon festzustellen waren. Schärfer noch als die einfachen Agglutinationen weisen diese Absättigungsversuche dem gefundenen Ruhrstamm eine isolierte Stellung an.

Wenn überhaupt eine entferntere Verwandtschaft festgestellt werden kann (eine solche ist, da es sich um Ruhrstämme handelt, ja selbstver-

ständlich), so offenbarte sich dieselbe noch am besten zu dem Shigatypus. Wir sahen bei den Absättigungsversuchen, daß der Shigabazillus zwar nicht in der Lage gewesen ist, die Agglutinine für unsere Stämme zu vermindern, jedoch bei der Absättigung mit diesen Stämmen selbst wurden in der Regel die Nebenagglutinine für den Shigabazillus noch stärker getroffen wie die Nebenagglutinine für die anderen Typen. Besonders deutlich kommt dies zum Vorschein bei den Versuchen, wo aus äußeren Gründen, wie oben erwähnt, die Absättigung nicht mit außerordentlich vielen Kulturen vorgenommen werden konnte. Dieselben sind uns wegen der Aufdeckung dieser ganz geringen Beziehung deshalb doch gerade wertvoll.

Nach dem Ausfall der Kulturprüfung müßten unsere Stämme, da sie den Mannit unvergoren ließen, in erster Linie zu der Shigagruppe gestellt werden. Die Ergebnisse der genauen serologischen Prüfung stellten sich dem aber entgegen. Wegen der fehlenden Mannitvergärung können aber unsere Stämme auch nicht zur Pseudodysenteriegruppe gehörig angesehen werden, trotz der Indolbildung. Zu den Stämmen aus dieser Gruppe bestand aber auch serologisch noch weniger Verwandtschaft wie zu den Shigabazillen. Wenn auch die Gruppe der Pseudodysenteriebazillen serologisch nicht so einheitlich gefunden wurde wie die Shigagruppe, so bleibt doch nicht zu übersehen, daß auch gerade in dieser Gruppe serologische Beziehungen in großem Maße bestehen. Die von Kruse aufgestellten verschiedenen Rassen konnten ja auch nur mit den feinsten serologischen Methoden konstruiert werden. Wenn es sich um eine neue Rasse dieser Gruppe handelte, hätte sich infolgedessen eine gewisse serologische Beziehung zu diesen Pseudodysenteriebazillen finden müssen, besonders auch bei der Agglutination mit den Patientenseren. Es ist ja bekannt, daß eine Differenzierung der verschiedenen Rassen der Pseudodysenteriebazillen mit Patientenseren nicht möglich ist. Da dies alles fehlt, so können wir schließen, daß die vorliegenden Bakterien auch nicht eine neue Rasse der Pseudodysenteriebazillen sind.[1]

[1] Anm. bei der Korr. Nach Abschluß dieser Arbeit erschien es mir notwendig, meine Stämme des ferneren gegen jede einzelne der Pseudodysenterierassen A—H abzugrenzen. Dieses wurde mit Stämmen und Seren vorgenommen, die mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Geheimrat Kruse zur Verfügung gestellt wurden. Es zeigte sich bei allen vorgenommenen kreuzweisen Agglutinationen und Absättigungen, daß zwischen den einzelnen Rassen A—H deutlich nachweisbare Beziehungen bestehen, die oben beschriebenen Stämme dagegen verhielten sich mit allen Seren sowohl bei Agglutination wie bei Absättigung vollkommen passiv. Ganz gleich verhielt sich ein ebenfalls aus



Nun könnte doch der Einwand erhoben werden, daß die oben geschilderten Versuche wohl in ihrem Ablauf richtig sind, aber ihre Deutung solche weitgehenden Schlüsse vielleicht deshalb nicht zuließ, weil es sich nur um Individualagglutinine gehandelt hätte. Dieser Einwand

Tabelle XXVII.

Absättigungsversuch mit **Serum 84** vom 30. April, hergestellt mit Stamm **77/5 (Pseudodysenterie),** Titer 1:5000.

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.				
Baz. 77/5	+ + +	+ + +	+ +	+ +
„ VIII	0	0	0	0
Y. Dithorn	+ + +	+ + +	+ +	+ +
Flexner Jena	+ +	+ +	+ +	+
Shiga III	+	0	+	0
II. Nach Absättigung mit Stamm 77/5.				
Baz. 77/5	±	0	0	0
„ VIII	0	0	0	0
Y. Dithorn	+	?	0	0
Flexner J.	0	0	0	0
Shiga III	0	0	0	0
III. Nach Absättigung mit Y. Dithorn.				
Baz. 77/5	+ +	+	0	0
„ VIII	0	0	0	0
Y. Dithorn	+	+	0	0
Flexner J.	±	0	0	0
Shiga III	0	0	0	0
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena.				
Baz. 77/5	+ + +	+ +	+ +	+
„ VIII	0	0	0	0
Y. Dithorn	+ + +	+ +	+ +	±
Flexner J.	±	0	0	0
Shiga III	0	0	0	0
V. Nach Absättigung mit Shiga III.				
Baz. 77/5	+ + +	+ + +	+ +	+
„ VIII	0	0	0	0
Y. Dithorn	+ + +	+ + +	+ +	±
Flexner J.	+ +	+	+	0
Shiga III	0	0	0	0

Leipzig bezogener echter Dysenteriestamm. Es ist daraus der Schluß zu ziehen, daß meine Stämme der Pseudodysenteriegruppe ebenso fern stehen, wie die echte Dysenterie. Ueber die angestellten Versuche wird noch ausführlich berichtet werden.



wird schon dadurch entkräftet, daß die gebildeten Agglutinine auch für die nicht zur Immunisierung verwendeten Stämme wirksam waren.

Um aber auch diesem Einwand zu begegnen, wurden nun noch folgende Kontrollversuche angestellt. Wenn unsere Kaninchen nur mit der Bildung von Individualagglutininen geantwortet hätten, dann hätte dies auch bei der Immunisierung mit anderen Bakterien, nicht nur bei unseren neuartigen Stämmen, zum Vorschein kommen müssen. Nun hatten wir aber bei der gleichen Epidemie, wie nochmals erinnert sein mag, bei dem Falle 6877 eine Reihe von Stämmen gefunden, die sich kulturell und agglutinatorisch wie Y verhalten hatten. Mit diesem war, wie wir schon wissen, das Kaninchen 84 behandelt worden. Dasselbe hatte uns ein hochwertiges Serum geliefert, das neben dem Stamm 77 insbesondere die Y-Stämme bis zur gleichen Titergrenze agglutinierte. Auch die Mitagglutination von den Flexnerstämmen war, wie das bei Pseudodysenterieseren zu sein pflegt, ziemlich hoch, die Agglutinationen der Shigastämme nur gering. Mit diesem Serum wurde nun ebenfalls ein Absättigungsversuch vorgenommen und zwar, wie Tab. XXVII zeigt, mit den Stämmen 77/5, Bazillus VIII, Y Dithorn (mit dem das Serum besonders gut agglutiniert hatte), Flexner Jena und Shiga III. Der Titer des Serums war, wie wir uns erinnern, 1:5000 gewesen. Im Absättigungsversuch wurde nur bis 1:1000 agglutiniert. Bei der Kontrolle sehen wir

Tabelle XXVIII.

Kontroll-Absättigungsversuch mit **Serum 110** vom 9. Juni, hergestellt mit **Shiga III** (Titer 1:1000).

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
I. Kontrolle ohne Absättigung.					
Stamm Shiga III	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+
,, ,, Berlin	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+
,, Flexner Jena	+	+	±	0	0
Y Jena			spontan		
Stamm VIII	0	0	0	0	0
,, 31/14	±	0	0	0	0
,, 53/15	0	0	0	0	0
,, 80/3	0	0	0	0	0
,, Ps. 77/5	0	0	0	0	0
II. Nach Absättigung mit Shiga III.					
Shiga III	±	?	0	0	0
,, Berlin	±	±	0	0	0
Flexner Jena	±	0	0	0	0
Y Jena			spontan		

Ausfall der Agglutination.

Stämme	100	200	500	800	1000
III. Nach Absättigung mit Shiga Berlin.					
Shiga III	±	0	0	0	0
,, B.	±	±	0	0	0
Flexner Jena	±	±	0	0	0
Y			spontan		
IV. Nach Absättigung mit Flexner Jena.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ + +	+ +	+ +	+
Flexner J.	±	0	0	0	0
Y			spontan		
V. Nach Absättigung mit Y Jena.					
Shiga III	+ + +	+ +	+	+	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner J.	+	±	0	0	0
Y			spontan		
VI. Nach Absättigung mit Stamm VIII.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner Jena	+	±	0	0	0
Y			spontan		
Stamm VIII	0	0	0	0	0
VII. Nach Absättigung mit Stamm 53/15.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner Jena	+	±	0	0	0
Y			spontan		
Stamm 53/15	0	0	0	0	0
VIII. Nach Absättigung mit Stamm 31/14.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner Jena	+	±	0	0	0
Y			spontan		
Stamm 31/14	0	0	0	0	0
IX. Nach Absättigung mit Stamm 80/3.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner Jena	+	±	0	0	0
Y			spontan		
Stamm 80/3	0	0	0	0	0
X. Nach Absättigung mit Pseudodysenteriebazillus 77/5.					
Shiga III	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
,, B.	+ + +	+ +	+ +	+ +	+
Flexner Jena	+	0	0	0	0
Y			spontan		
Stamm Ps. 77/5	0	0	0	0	0

wieder gute Agglutination des Bazillus 77/5 und des Y Dithorn; Flexner Jena wurde ein wenig geringer agglutiniert, Shiga III nur in der Verdünnung 1:100 und Bazillus VIII gar nicht. Die Absättigung mit dem Eigenstamm nahm nun fast alle Agglutinine heraus; nur für den Stamm selbst und für Y Dithorn blieb bei 1:100 eine geringe Agglutination übrig. Die Absättigung mit Y Dithorn ergab ein ähnliches Bild, fast vollkommene Herausnahme. Nur bei dem Eigenstamm und bei Y Dithorn selbst blieb bei 200 Agglutination übrig. Die Absättigung mit Flexner Jena und Shiga III blieb auf die Agglutination des Eigenstammes und des Y Dithorn ohne Einfluß. Wir sehen also an diesem Ausfall, daß die Absättigung mit dem fremden Stamm Y Dithorn fast genau den gleichen Erfolg hat wie die Absättigung mit dem Eigenstamm selbst; ein Erfolg, den wir bei den bisherigen Absättigungsversuchen nicht in einem einzigen Falle hatten feststellen können. Damit ist ohne weitere Einwendung erwiesen, daß der Stamm 77/5 mit dem Y Dithorn serologisch in ein und dieselbe Gruppe gehört. Gleichzeitig sind damit die oben geäußerten Bedenken über die Agglutination und die Absättigung der anderen Epidemiestämme zerstreut.

Schließlich wurde als Experimentum crucis mit dem Serum 110, hergestellt mit Stamm Shiga III, ein großer Absättigungsversuch durchgeführt. Wie Tab. XXVIII zeigt, wurde die Absättigung außer mit Stamm Shiga III noch mit Shiga Berlin, Flexner und Y Jena sowie mit mehreren unserer Epidemiestämme ausgeführt.

Wie die Kontrolle I zeigt, wurden beide Stämme Shiga sehr gut bis 1000 agglutiniert. Die Absättigung von beiden Stämmen nehmen die Shigaaglutinine fast vollständig heraus. Damit ist bewiesen, daß sich unser Stamm Shiga III als vollständig typischer Shiga-Krusestamm verhält.

Eine Herausnahme der Shigaagglutinine durch unsere Epidemiestämme VIII, 31/14, 53/15 und 80/3 gelang jedoch nicht. Die Höhe des Titers und Qualität blieb vollständig unverändert.

Damit ist auch auf diese Weise der Beweis geliefert, daß unsere neuen Stämme nicht zu der Shiga-Krusegruppe gehören.

Mit diesen beiden Versuchen ist auch auf dem Wege der gekreuzten Absättigung der Beweis geliefert, daß unsere neuen Stämme weder zu der Shiga-Kruse-, noch zu der Pseudodysenteriegruppe gehören.

III. Schlußfolgerungen.

Wenn wir uns an die Stellung unseres Themas, wie wir es oben vornahmen, zurückerinnern, so war als Ziel unserer Untersuchungen fest-



gelegt worden, nachzusehen, ob sich bei dieser Epidemie, die im großen und ganzen als ziemlich von der Außenwelt abgeschlossen betrachtet werden kann, verschiedene Typen von Bazillen der Ruhrgruppe finden ließen. Insbesondere sollte festgestellt werden, ob solche Übergangstypen, wie sie von Seligmann jüngst beschrieben wurden, aufzufinden wären, und ob daraus weitere Belege zu schaffen wären für die Theorie, daß sich die Ruhrbazillen jeweils beim Aufflackern einer neuen Epidemie neu aus den bis dahin vorhandenen Darmbakterien entwickelten. Wir wollen uns erinnern, daß zu diesem Zweck eine große Reihe Kranker zu verschiedenen Zeiten der Epidemie so eingehend untersucht wurde, wie es überhaupt nur möglich war. Wir erinnern uns daran, daß Ruhrbazillen nur bei solchen gefunden werden konnten, die starke klinische Ruhrzeichen darboten, daß wir bei den zahlreichen Untersuchungen normaler oder fast normaler Stühle niemals Ruhrbazillen nachzuweisen imstande waren.

Nachdem wir nun die Eigenschaften der gefundenen Stämme, wie wir in den vorhergehenden Kapiteln sahen, auf das genaueste festgelegt haben, können wir feststellen, daß wir von ähnlichen Befunden, wie sie Seligmann beschreibt, nichts haben finden können. Nur bei einem einzigen Kranken, im Falle 6877, fanden wir Bakterien, die einem ganz anderen Typus angehörten wie die in den anderen Fällen gefundenen. Diese letzteren werden uns weiter unten noch interessieren. Die Bakterien 6877 zeigten in ihrem ganzen kulturellen Verhalten, sowie in ihrer agglutinatorischen und agglutinogenen Fähigkeit, daß sie dem Typus Y zuzurechnen sind. Welcher Rasse der Pseudodysenteriebazillen im Sinne Kruses sie angehören, war uns mangels der dazu notwendigen spezifischen Seren nicht möglich festzustellen.[1] Es hat dies auch für den Raum dieser Arbeit wenig Belang. Wenn wir feststellten, daß diese Bakterien einem wohlcharakterisierten Typus angehörten, so sahen wir auch damit gleichzeitig, daß sie auch nicht einem der Übergangsbazillen Seligmanns zuzurechnen sind. Wir können auch diesem Auffinden eines anderen Typus mitten zwischen einer großen Reihe abweichender keine Bedeutung im Sinne der Verwandlungstheorie zumessen. Wie diese Y-Bazillen in die sonst vollständig einer Ätiologie scheinbar entspringenden Epidemie hineinkommen, bleibt dabei natürlich eine offene Frage. Es ist natürlich immer an die Möglichkeit zu denken, daß es sich im Falle 6877 um einen Y-Bazillenträger gehandelt habe, der nun unter den gleichen Schädigungen wie die anderen an seinen eigenen Bazillen erkrankte. Es wäre auch die Möglich-

[1] **Anm. bei der Korr. Inzwischen ist dies von Herrn Geh.-Rat Kruse ausgeführt worden. Es handelte sich um die Rasse H.**



keit vorhanden, daß hier ein Y-Bazillenträger mit dem anderen Typus sich frisch infiziert habe, und daß wir aus dieser Mischinfektion nur vier Y-Stämme herausgezüchtet hatten. Aber alle diese Erwägungen gehören in das Reich der Hypothese. Es war uns nicht möglich, hier experimentell Klarheit zu schaffen. Denn wie der Typus 77 als abweichend von den anderen festgestellt war, und ich den Kranken nochmals untersuchen wollte, war er schon abtransportiert worden.

Es ist auch die Frage offen zu lassen, ob bei den anderen Ruhrkranken, die nicht untersucht wurden, sich nicht solche oder ähnliche Bazillen gefunden hätten. Der Kreis unserer Arbeit konnte bei den zurzeit bestehenden Personal- und Materialschwierigkeiten nicht noch weiter gezogen werden, und es erschien mir im Sinne der oben auseinandergesetzten Fragestellung auch wichtiger, jeden einzelnen der untersuchten Fälle möglichst gründlich durchzuuntersuchen.

Dieses Bestreben kam nun, ohne daß es beabsichtigt war, dem Ziel zugute, das sich uns erst sekundär aus den Beobachtungen bei dieser Epidemie bot. Ich meine die Feststellung des Typus, den wir als verursachendes Bakterium dieser Epidemie in den vorhergehenden Abschnitten kennen gelernt haben. Es handelte sich, um die Feststellungen des vorigen Kapitels zu wiederholen, um ein Bakterium, das sich in Morphologie und Unbeweglichkeit wie die Ruhrbazillen verhielt; das sich bei der Zuckervergärung geradeso verhielt wie der Typus Shiga-Kruse, das aber stark Indol bildete und sich schon hierdurch scharf von dem Shiga-Krusebazillus sonderte. Die Toxizität des Bakteriums war, ebenfalls im Gegensatz zu dem Shiga-Krusebazillus, für Kaninchen gering; für Mäuse schien eine gewisse Virulenz zu bestehen. Schließlich wuchs das Bakterium auf der Gelatineplatte in derselben typischen Weise wie der Shigabazillus.

Zeigen sich so bei der kulturellen Prüfung Merkmale, die nach den beiden Typen der bisher bekannten Ruhrbazillen hinweisen, so nahm bei der serologischen Prüfung das gefundene Bakterium eine vollkommen unabhängige Stellung ein. Mit den uns zur Verfügung stehenden Sammlungsseren ließen sich die Stämme gar nicht oder nur sehr schlecht agglutinieren. Die mit den Bakterien selbst hergestellten hochwertigen Tiersera agglutinierten diese selbst sehr stark, die übrigen uns zur Verfügung stehenden Typen wenig oder gar nicht. Vollends der Castellanische Absättigungsversuch zeigte mit außerordentlicher Klarheit, daß weder zu der einen, noch zu der anderen Gruppe nähere serologische Beziehungen bestehen.

Beim Ausfall aller dieser Prüfungen ist daher nochmals die Frage aufzuwerfen: Handelt es sich bei diesem Bakterium überhaupt um einen



Ruhrbazillus? Die Zeichen, die uns dies bejahen lassen, sind, das müssen wir sagen, recht fest begründet.

Erstens fand sich, wie schon mehrfach hervorgehoben wurde, das Bakterium nur in den durchaus pathologischen Stühlen der Kranken, und hier wurde es auch nur in den pathologischen Teilen (Schleimhautfetzen, Eiterflocken) gefunden. In diesen befand es sich in Reinkultur. Bei keinem der Kranken, bei denen es gefunden wurde, konnte außerdem ein anderes, für die Erkrankung zu beschuldigendes Bakterium herausgezüchtet werden, obwohl die Herauszüchtung in weitestgehendem Maße vorgenommen wurde. Die Kranken selbst litten klinisch und pathologisch-anatomisch an typischer Ruhr.

Zweitens verhielten sich die Bazillen in Gestalt und Färbbarkeit und insbesondere in ihrer Unbeweglichkeit genau wie die Ruhrbazillen. Sie sind infolgedessen auch nicht der anderen Gruppe der abdominalen Erkrankungen (Typhus, Paratyphus usw.) zuzurechnen, von der sie auch die Art der Zuckervergärung trennt.

Drittens zeigte die Gelatinekultur, wie wir schon oben hervorgehoben haben, in starkem Maße den durchdringenden Geruch, wie er den Ruhrbazillen und bei ihnen in erster Linie dem Typus Shiga-Kruse eigen ist.

Ist es so als bestimmt anzusehen, daß es sich hier um ein der Ruhrbazillengruppe zugehöriges Bakterium handelt, so erwuchs uns die Pflicht, festzustellen, welcher Untergruppe derselben es zuzuzählen sei.

Die klinischen und pathologisch-anatomischen Verhältnisse sind zu dieser Differenzierung bekanntlich nicht verwertbar.[1] Alle diese Ruhrbakterientypen erzeugen hier dieselben Erscheinungen. Es muß nur darauf hingewiesen sein, daß der allgemeine Charakter der Epidemie ein gutartiger zu sein schien, so, wie das häufiger bei den Pseudodysenteriebazillen beobachtet wurde, obwohl nicht verkannt werden muß, daß auch der echte Shigatypus zeitweise sehr gelinde Epidemien hervorzurufen vermag. Die durch die Ruhr allein hervorgerufenen Todesfälle bildeten nur einen geringen Prozentsatz der Kranken. Auch sonst war das Krankheitsbild im allgemeinen nicht besonders schwer. Daß es überhaupt zum Ausbruch der Epidemie gekommen ist, mag zum großen Teil an den oben beschriebenen ungünstigen Umständen gelegen haben. Wir können jedoch auch feststellen, daß ein Krankenwärter, der sich doch in besseren äußeren Umständen befand, auch erkrankte.

Es bleibt also für die Feststellung des Typus nur die Arbeit des Laboratoriums. Wir haben schon vorhin kurz die Eigenschaften unserer

[1] S. v. Hansemann, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1916. Nr. 44.

Stämme zusammengestellt, und wenn wir die darin bestehenden Gegensätze gegeneinander auswerten, müssen wir zu der Erkenntnis gelangen, daß es sich hier um einen Bazillus handelt, der weder der einen noch der anderen großen Gruppe angehört.

Der großen Gruppe der Pseudodysenteriebazillen kann das beschriebene Bakterium nicht angehören, denn dazu wäre es notwendig, daß die Mannitvergärungsprobe positiv ausgefallen wäre.[1] Die einzige Möglichkeit, die wir, wie geschildert, auch zuerst im Auge hatten, wäre also, daß es sich um eine neue Rasse der echten Dysenteriebazillen handelte. Von vornherein wäre eine solche Lösung der Frage ja nicht unmöglich. Bereits im Jahre 1907 schrieb doch Kruse[2]: „Dem vielgestaltigen Bilde, das uns die Pseudodysenterien bieten, steht das der echten Dysenterie als ein sehr gleichförmiges, streng abgeschlossenes gegenüber. Zunächst fällt die Mannit- und Indolprobe stets negativ aus. Dann werden die echten Bazillen von den Pseudodysenterieseris gar nicht oder wenigstens erheblich schwächer beeinflußt . . . . Unterabteilungen der echten Dysenterie aufzustellen, ist uns bisher nicht gelungen, obwohl wir Stämme aus allen Weltteilen prüfen konnten. Nur haben wir jüngst eine Kultur von Kràl erhalten, die offenbar sehr lange fortgezüchtet, fast gar nicht virulent ist und nur ein schwaches Absättigungsvermögen besitzt. Leider agglutiniert sie schon freiwillig, so daß Zweifel an ihrer Zugehörigkeit zur Dysenterie möglich wären, wenn die Giftwirkung gegenüber Kaninchen nicht ganz charakteristisch wäre. Undenkbar ist natürlich das Vorkommen verschiedener Rassen bei der echten Dysenterie keineswegs."

Doch in diesen Zeilen ist bereits der eine Grund genannt, weswegen unsere Kulturen auch nicht dem Shiga-Krusebazillus zugezählt werden können. Die außerordentlich starke Indolbildung verhindert schon allein die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe. Ganz besonders klar zeigt sich die Sonderung von dem Shiga-Krusebazillus jedoch in dem oben ausführlich angeführten serologischen Verhalten. Es ergab sich besonders bei den Absättigungsversuchen, daß nähere serologische Beziehungen zwischen dem Shiga-Krusebazillus und unseren Bazillen nicht bestehen.

Nach Ausweis der Literatur ist ein solches Bakterium bisher noch nicht beschrieben worden. Es finden sich in der Literatur nur zwei Angaben, die als in die Nähe gehörig vielleicht betrachtet werden können. Aber bei näherem Zusehen stellt es sich heraus, daß auch diese beiden von uns ganz verschiedene Befunde wiedergeben. Die erste dieser Angaben ist die von Amako.[3] Es wird

[1] **Anm. bei der Korr. Siehe auch Anmerkung S. 501 dieser Arbeit.**

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* Bd. 1907. S. 295.

[3] *Diese Zeitschrift.* Bd. LX.



hier Mitteilung gemacht (und auch Shiga bezieht sich darauf) von einem einzigen Shigastamm, der Indol gebildet haben soll. Genaueres wird jedoch nicht berichtet. Es fehlt die genauere kulturelle und serologische Differenzierung dieses Bazillus, dessen Natur also immer noch als zweifelhaft angesehen werden kann. Außerdem soll die Indolbildung nur spärlich nach mehreren Wochen aufgetreten sein. Erinnern wir uns dagegen, daß unsere Stämme bereits nach 24 Stunden deutlich Indol bildeten, und daß nach einigen Tagen der Indolgehalt sehr stark war. Weiter berichtet Konrich[1] über ein Bakterium, das zwischen dem Typus Shiga-Kruse und Flexner gestanden habe. Dieser Bazillus verhielt sich kulturell bei der Zuckervergärung wie ein Flexnerbazillus. Er wurde aber von dem Shiga-Kruseserum, das dem Verfasser damals zur Verfügung stand, bis zur Titergrenze agglutiniert, von dem Flexnerserum nur 3000: 8000.[2] Auch diese Beobachtung kommt infolgedessen für die Beurteilung unseres Stammes nicht in Betracht, und derselbe ist deshalb als ein neuer Typus der Ruhrbazillen anzusehen.

Da, wie wir oben gesehen haben, die kulturellen Eigenschaften einerseits gemeinsame Züge mit den Kultureigenschaften des Shigabazillus zeigen, andere Eigenschaften mit der Gruppe der Pseudodysenteriebazillen gleich sind, so scheint mir der beschriebene Bazillus gewissermaßen eine Mittelstellung zwischen beiden einzunehmen. Dieser vorläufig in Weiterführung des bisherigen Gebrauches bei den Ruhrbazillen wohl am besten als Bazillus Schmitz[3] zu bezeichnende Bazillus erscheint als der erste Vertreter einer Gruppe, die die große Kluft zwischen den echten und den Pseudodysenteriebazillen ausfüllt.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LX. S. 281.

[2] Anm. bei der Korr. Endlich ist die während der Drucklegung dieser Arbeit erschienene Mitteilung Kruses (M. m. W. 1917 Nr. 40) hier zu nennen, der bei einer Ruhrepidemie in Dösen Stämme fand, die sich dem Mannit gegenüber wechselnd verhielten. Diese Stämme wurden nicht agglutiniert und waren auch nicht agglutinogen. Ihre genaue Charakteristik war infolgedessen nicht möglich. Kruse rechnete sie zu der Pseudodysenteriegruppe als neue Rasse „I".

[3] Diese Bezeichnung erfolgt auf Anregung von Herrn Geheimrat Abel, dem ich im Monat Juni 1917 zuerst von der Auffindung dieses Bazillus Kenntnis gab. In der in der Anmerkung 2 erwähnten Arbeit benennt Kruse den oben beschriebenen Bazillus „Rasse J aus der Pseudodysenteriegruppe". Wie oben im Text gezeigt, bestehen grundlegende Unterschiede des neuen Typus gegenüber den Pseudodysenteriebazillen. Aus diesem Grunde folgert Verf. die Notwendigkeit diese Bezeichnung als Rasse J entschieden abzulehnen. Nach meiner Ansicht besteht keine Berechtigung den neuen Bezillus zur Pseudodysenteriegruppe zu rechnen, nur, weil er kein Shiga-Krusebazillus ist. Die Unterbringung von so ganz verschiedenen Bazillen in ein und dieselbe Gruppe müßte nach meiner Ansicht verwirrend wirken.



IV. Systematik und ätiologische Rolle der Ruhrbazillen.

Es verbleibt nun noch, kurz auf die oben schon erwähnten neueren Anschauungen über die Ruhrbazillenfrage einzugehen.

Die beiden Fragen, die hier am wichtigsten waren, sind: erstens, ob sich nicht der Ruhrbazillus bei jeder Epidemie neu aus harmlosen Darmbewohnern entwickelt; zweitens, ob der Ruhrbazillus überhaupt als Erreger der Ruhr angesehen werden kann.

Der durchaus einheitliche Befund, den wir, wie wir verschiedentlich betont haben, bei unseren weitschichtig angelegten Untersuchungen gefunden haben, läßt uns keine Anhaltspunkte erkennen, die im Sinne der Umwandlung zu deuten wären. Es legt das den Gedanken doch nahe, ob nicht bei den Epidemien, wo mehrere Typen auf einmal gefunden wurden, eben verschiedene Epidemien nebeneinander herliefen.

Gegen eine solche jedesmal erfolgende Entwicklung des Ruhrbazillus scheinen uns jedoch noch andere Gründe zu sprechen. Gewiß ist ja eine Entwicklung in diesem Sinne nicht von vornherein als unmöglich abzuweisen, aber solange es nicht glückt, eine solche Umbildung experimentell zu erzeugen, dürfen wir sie nicht als glaubhaft annehmen. Ich möchte auch hier wieder darauf hinweisen, daß alle die Umbildungen von Bakterien, die wir experimentell vornehmen konnten, degenerativen Charakters waren. Es ist noch nie geglückt, wirklich neue Eigenschaften hervorzubringen. Es wäre aber eine ganz neue Eigenschaft, und zwar in allerhöchstem Sinne, wenn es uns gelänge, aus einem nicht giftbildenden Pseudoruhr- oder Colibazillus einen toxischen Shiga-Krusebazillus zu machen.[1] Es würde uns dann auch gelingen, dem Problem der Toxizität und Virulenz erheblich näherzutreten.

Auch die Lehre von sprungweise auftretenden Veränderungen, sogenannten „Mutationen" im Sinne von De Vries ist nicht anwendbar. Wie ich anderenorts[2] auseinandergesetzt habe, sind solche echten Mutationen bisher bei Bakterien nicht nachgewiesen worden.

Nun könnte aber gesagt werden: wenn die toxischen Ruhrbazillen nicht aus den Pseudoruhrbazillen entstehen, vielleicht können die letzteren aus den anderen durch eine gewisse Art Degeneration entstehen, ähnlich

[1] Anm. bei der Korr. Inzwischen berichtete Přibram, daß es ihm gelungen sei, in den Kulturen und Kulturfiltraten der Rassen A—H Dysenterietoxin nachzuweisen. (Weichardts „Ergebnisse" Bd. II. und Cbl. f. Bakt. Band LXXX). Hierdurch würde die Sachlage natürlich, was die Pseudodysenteriebazillen anlangt, verändert.

[2] *Zentralblatt für Bakteriologie.* Bd. LXXVII. S. 369.



wie das für die Diphtherie- und Pseudodiphtheriebazillen anzunehmen und gezeigt worden ist.

Auch dies ist ohne den experimentellen Beweis nicht anzunehmen. Denn während die Pseudodiphtheriebazillen von den echten nur durch das Fehlen von verschiedenen höher zu wertenden Eigenschaften geschieden sind, zeigen die Pseudodysenteriebazillen einige Eigenschaften, die dem echten Ruhrbazillus mangeln: die bessere Zersetzungsfähigkeit von Zucker und Eiweiß (Indolbildung).

So bleibt uns vorläufig nichts übrig, als an den verschiedenen Gruppen und Rassen der Ruhrbazillen festzuhalten. In welcher Weise, wollen wir noch ganz kurz streifen. Zunächst müssen wir Stellung zu dem Zweifel nehmen, der gegenüber der ätiologischen Rolle des Ruhrbazillus entstanden ist.

Gewiß ist ja die Anschauung, daß es sich um ein Begleitbakterium handelte, das mit der eigentlichen Ursache nichts zu tun habe, nicht von vornherein von der Hand zu weisen. Wir haben bei anderen Erkrankungen (Scharlach) gut begründete Beispiele, daß so etwas möglich ist.

Dem stehen aber doch Befunde so zahlreicher Autoren gegenüber. Weshalb finden sich dann die Ruhrbazillen fast einzig in den pathologischen, durchaus ruhrartigen Stühlen? Weshalb sind sie da fast vollkommen in Reinkultur? Gerade in den Fetzen der Schleimhaut findet man sie, wie ich wiederholt sah, ganz allein.

Da sie sich, wenn das richtige Material richtig untersucht wird, in allen Fällen nachweisen lassen, so müßten wir annehmen, daß sie doch schon vor der Ruhrepidemie überall in dem Darm der Gesunden zu finden sein müßten, wenn sie nichts mit der Krankheit zu tun haben. Wie kommt es dann, daß sie bei Gesunden nur sehr spärlich zu finden sind, gewiß nicht häufiger als andere Erreger von Darmkrankheiten, die wir schon als Erreger ansprechen. Es wird ja heute allerdings berichtet, daß die Ruhrbazillen häufiger bei ganz Gesunden zu finden seien, aber diese Befunde bedürfen doch gründlich der Nachprüfung. Ich selbst konnte Ähnliches bei sehr zahlreichen Ruhruntersuchungen an Gesunden und Ruhrverdächtigen nicht nachweisen.

Jedenfalls bedarf die Ansicht, daß der Ruhrbazillus nicht die eigentliche Ursache der Ruhr darstellt, durchaus des Beweises.

Nun wird vielfach noch ein Argument gegen die diesen Bazillen zugesprochene Rolle geltend gemacht. Es sei unmöglich, daß so viele Unterarten und Rassen eine und dieselbe Erkrankung hervorrufen sollten. Dabei scheint die Reihe derselben noch lange nicht abgeschlossen zu sein. Wie wir oben zeigten, haben wir sie selbst um eine vergrößert.

Ich glaube, diese Bedenken werden nur dadurch hervorgerufen, daß man über die Unterschiede dieser verschiedenen Rassen und Gruppen das allen Gemeinsame zu sehr vergißt.

Es handelt sich doch immer um Bakterien mit denselben Grundeigenschaften, vor allem Unbeweglichkeit und Geißellosigkeit. Das ist doch ein morphologisches Zeichen, das als solches allein imstande ist, uns sicher eine Art anzuzeigen. Dazu tritt ein markantes physiologisches Kennzeichen, das viel zu wenig beachtet wird. Alle Ruhrbazillen entwickeln den bekannten spermaähnlichen Geruch, der sonst bei keiner Bakterienart zu finden ist. Das läßt sie uns doch als eine geschlossene Gruppe erscheinen.

Die verschiedene Zuckervergärungsfähigkeit bei den Pseudodysenteriebazillen ist nur als Zeichen für die verschiedenen Varianten anzusehen. Manche dieser Varianten sind erblich, andere auch nicht; sie können Vergärungsfähigkeit verlieren und erwerben. Und die verschiedenen serologischen Rassen der Pseudoruhrbazillen? Auch hier dürfen wir nicht aus dem Auge verlieren, daß alle diese Rassen doch auch serologisch zusammengehören. Erinnern wir uns doch auch daran, daß wir mit Patientenserum keine Unterschiede zwischen diesen verschiedenen Zuckervarianten und den serologischen Varianten der Pseudobazillen finden können. Wir sind, so hat es mir den Anschein, für die Pseudoruhrbazillen nur in der für den gegenwärtigen Stand unserer allgemeinen Kenntnisse außerordentlichen Lage, mit unseren Hilfsmitteln zu tief in das Gewirr der Beziehungen eindringen zu können. Die Methoden, die uns bei den anderen Bakterien nur ganz große Verbände erkennen lassen, genügen hier schon, um uns bei den Ruhrbazillen fast zu den Familien zurückgehen zu lassen. Das schafft anfangs eine verwirrende Fülle von Tatsachen. Darüber darf aber das Ganze, Umfassende nicht in Zweifel gezogen werden. Wenn wir unter diesem Gesichtswinkel die Lage betrachten, so werden wir vielleicht finden, daß wir in der Erforschung der Ruhr weiter gekommen sind als bei irgendeiner anderen bazillären Krankheit. Es wäre zu erwarten, daß mit verfeinerter Technik später einmal auch die übrigen Infektionserreger einer ähnlichen Aufteilung entgegengehen. Daß es auch da verschiedene Rassen gibt, ist uns ja heute bereits aus verschiedenen Gründen wahrscheinlich. Aus vererbungstheoretischen Gründen müssen wir z. B. bei verschiedenen Erregern, die sich in Virulenz und Toxizität verschieden verhalten, an mehrere Rassen denken, die wir sonst noch gar nicht unterscheiden können (Diphtherie, Streptokokken, Pneumokokken, Spirochäten usw.).

Der soeben erörterten Auffassung stand bisher der Umstand ent-



gegen, daß die Dysenteriebazillen scheinbar in zwei sehr verschiedene Gruppen zerfielen. Zwischen dem Shiga-Krusebazillus auf der einen, den Pseudodysenteriebazillen auf der anderen Seite bestand eine große Kluft. Eine solche Trennung in ganz verschiedene Gruppen macht es natürlich schwer, an die Einheitlichkeit, besonders auch für die pathogene Rolle, zu glauben.

Durch den oben beschriebenen Bazillus wird dieser Abstand teilweise ausgefüllt. Wie wir schon sahen, zeigten auch besonders die serologischen Prüfungen, daß er von beiden Gruppen unabhängig ist. Er ist also als Vertreter einer neuen Gruppe anzusehen. Ob diese Gruppe nur von diesem Bazillus gebildet wird, oder ob noch andere Rassen ihr zugehören, können wir noch nicht wissen. Wahrscheinlich erscheint das letztere, daß sich nach rechts und links noch Bakterien angliedern werden, die in ihren Eigenschaften bald dem Shiga-Krusebazillus, bald den Pseudodysenteriebazillen näher stehen. Auch Übergangstypen und zweifelhafte, die in ihren Eigenschaften wechseln, dürften möglicherweise zu finden sein.

Wenn so die Gruppe der Dysenteriebazillen eine größere Einheitlichkeit erhalten wird, dann mag auch ihre gemeinsame pathogene Rolle begreifbar werden.

Zusammenfassung.

Bei einer größeren Epidemie unter Gefangenen konnte ein Ruhrbazillus herausgezüchtet werden, der sich in verschiedener Beziehung anders verhielt als die bisher bekannten Typen.

Und zwar:

1. Bei der kulturellen Prüfung. Er unterschied sich hier

a) von der Gruppe der Pseudodysenteriebazillen dadurch, daß er die Fähigkeit, Mannit zu zersetzen, nicht besaß;

b) von den Shiga-Krusebazillen durch reichliche Indolbildung.

2. Bei der serologischen Prüfung wurde er

a) durch keines der zur Verfügung stehenden hochwertigen Ruhrseren agglutiniert;

b) mit Seren, die mit diesem Bazillus hergestellt wurden, wurde er selbst zwar hochgradig, die anderen Ruhrbakterien dagegen nur bis zu sehr niedrigem Titer agglutiniert.

Besonders deutlich zeigte sich die vollkommen unabhängige Stellung des neuen Bazillus bei den Castellanischen Absättigungsversuchen.

Dieser Bazillus Schmitz zu benennende Erreger nimmt also eine Art Mittelstellung zwischen den bisher bekannten Gruppen der Ruhrbazillen ein. Er gehört einer neuen Gruppe zu, von der vielleicht noch mehr Vertreter zu finden sein werden.

Daß das genannte Bakterium als Erreger der beobachteten Epidemie anzusehen ist, ist daraus zu schließen, daß es nur in den typischen blutig-eiterigen Stuhlteilen zu finden war und hier allein auftrat, ferner daraus, daß das Serum einer Reihe von Kranken den Bazillus in hoher Verdünnung agglutinierte.

Die Zugehörigkeit zu den Ruhrbazillen erwies sich durch den Charakter der Epidemie, die Mitagglutination von Shiga-Kruse beim Widal, ferner die Unbeweglichkeit und Geißellosigkeit des Stäbchens sowie durch den typischen Ruhrgeruch der Kulturen.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VII u. VIII.)

Tafel VII.

Fig. 1. Oberflächenkolonie auf Gelatine von einem der Stämme aus der Epidemie mit weinblattartiger Zeichnung und gelapptem Rand.

Fig. 2. Oberflächenkolonie auf Gelatine von einem Flexnerstamm. Ohne Zeichnung und mit glattem, rundem Rand.

Fig. 3. Tiefenkolonie von einem Stamm aus der Epidemie mit himbeerartiger Lappung.

Fig. 4. Tiefenkolonie eines Shiga-Krusestammes mit derselben Lappung.

Fig. 5. Tiefenkolonien eines anderen Stammes aus der Epidemie. Bei der kleineren sieht man den eben anfangenden Beginn der Lappung in einer Furche von rechts oben nach links unten.

Figg. 6 u. 7. Tiefenkolonien von Pseudodysenteriestämmen. Beide kreisrund und glattrandig.

Die Figg. 1 bis 6 zeigen, daß der Bazillus unserer Epidemie auf Gelatine sich wie der Baz. Shiga-Kruse verhält, und zwar bei Beobachtung sowohl der Oberflächen-, wie der Tiefenkolonien.

Tafel VIII.

Fig. 8. Dichtstehende Tiefenkolonien eines Shiga-Krusestammes. Es ist zu sehen, wie die Kolonien ineinander hineinwachsen können.

Fig. 9. Dichtstehende Tiefenkolonien eines Flexnerstammes. Jede Kolonie bleibt einzeln.

Fig. 10. Eine größere, knollenförmige Tiefenkolonie eines Shiga-Krusestammes, die offenbar durch Ineinanderwachsen mehrerer kleiner entstanden ist.

Fig. 11. Größere Tiefenkolonien bei einem Flexnerstamm.

Fig. 12. Alte, sehr stark gewulstete Tiefenkolonie eines Epidemiestammes.

Fig. 13. Himbeerform eines Epidemiestammes bei sehr starker Abblendung beobachtet. Man sieht deutlich, wie die Lappungen strahlig von der Mitte ausgehen. Die Einkerbungen sind sehr tief.

Die Figg. 5 und 8 bis 13 zeigen die Fähigkeit der Kolonien des Baz. Shiga-Kruse und des Schmitzschen zu exzentrischem und sich gegenseitig durchdringendem Wachstum.

Alle Aufnahmen sind hergestellt mit Zeiß-Objektiv A und Okular 2 bei etwa 40 cm Balgauszug. Alle zeigen Gelatine-Kolonien.





Fig. 1. Oberflächenkolonie auf Gelatine von Stamm VII E_3.



Fig. 3. Tiefenkolonie (Gel.) von Stamm VIII.



Fig. 4. Tiefenkolonie (Gel.) von Stamm Shiga III.



Fig. 2. Oberflächenkolonie auf Gelatine von Stamm Flexner.





Fig. 5. Tiefenkolonien von Stamm 29/6.



Fig. 6. Tiefenkolonie von Stamm Flexner J.



Fig. 7. Tiefenkolonie von Stamm 77/5.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.



Fig. 8. Dichtstehende Tiefenkolonien von Stamm Shiga II.



Fig. 9. Dichtstehende Tiefenkolonien von Stamm Flexner K. W. A.

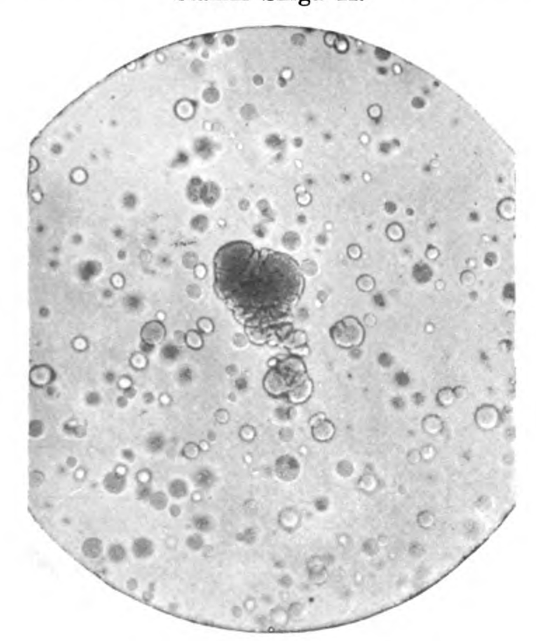


Fig. 10.
Größere Tiefenkolonie (Knollenform) in dichtstehenden Kolonien Stamm Shiga Berlin.

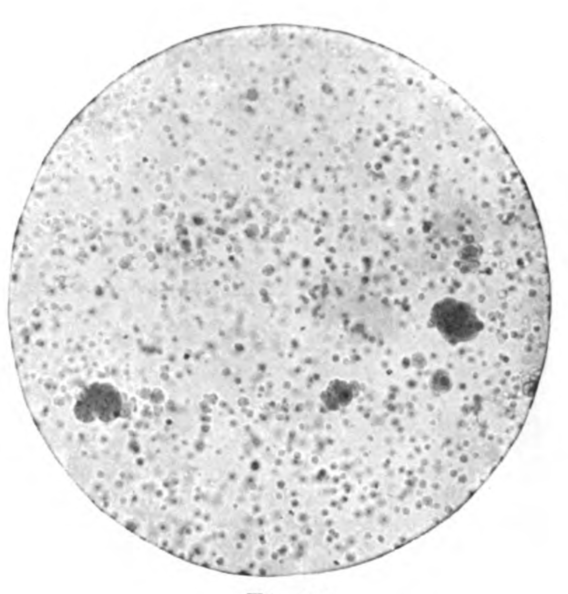


Fig. 11.
Größere Kolonien in dichtstehenden kleinen Kolonien von Stamm Flexner 7416/17.

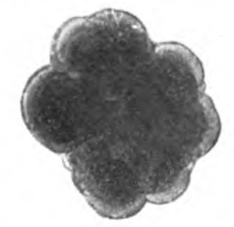


Fig. 12.
Ältere, stark gelappte Tiefenkolonie von Stamm 53/4.



Fig. 13. Gelappte Tiefenkolonie von Stamm 80/3 mit sehr starker Abblendung beobachtet.

Verlag von VEIT & COMP. in Leipzig.

[Aus dem Institut für Hygiene und Bakteriologie der Universität Straßburg.]
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Uhlenhuth.)

Experimentelle Übertragung der Weilschen Krankheit durch die Stallfliege (Stomoxys calcitrans).

Von

Paul Uhlenhuth und Philalethes Kuhn.

v. Hecker und Otto (1911) stellten, noch bevor der Erreger der Weilschen Krankheit (Spirochaete icterogenes) entdeckt war, auf Grund ihrer epidemiologischen Beobachtungen zuerst die Hypothese auf, daß diese Krankheit durch Insekten verbreitet wird. Vor allem sprach hierfür die Tatsache, daß die Weilsche Krankheit nicht von Mensch zu Mensch übertragen wird. Uhlenhuth und Fromme (1916) schreiben über diese Möglichkeit:

„In epidemiologischer Beziehung haben unsere Untersuchungen bisher positive Anhaltspunkte für die unter natürlichen Verhältnissen stattfindende Art der Übertragung der Krankheit noch nicht ergeben. Die wahrscheinlichste Annahme, daß bei der Übertragung der Krankheit Zwischenträger, vor allem Insekten (Stechfliegen, Mücken usw.), eine Rolle spielen, konnte durch tatsächliche Beobachtungen von uns bisher nicht gestützt werden, doch konnten aus äußeren Gründen hierüber eingehende systematische Untersuchungen bisher nicht durchgeführt werden. Einspritzungen von zerriebenen Mücken, die in einer verseuchten Gegend gefangen waren, hatten ein negatives Ergebnis. Auffallend war, daß auch in der kalten Jahreszeit die Erkrankungen nicht nachgelassen haben. Von 71 vom Juli 1915 bis Februar 1916 beobachteten Fällen fielen auf

Juli	1
August	1
September	15
Oktober	21
November	9
Dezember	15
Januar	9



Diese Tatsache spricht nicht gerade für die Mückentheorie, wenn auch nicht dagegen, da in den Unterständen usw. Insekten überwintern. Auch waren die Fälle sehr zerstreut: die 71 Fälle verteilen sich auf 41 Formationen. Bis zu 3 Fällen hatten 39 Formationen, ein Regiment 6, ein anderes 13 Fälle. Direkte Kontaktinfektionen von Mensch zu Mensch konnten bisher nicht beobachtet werden, doch wurden Kontaktinfektionen von Meerschweinchen zu Meerschweinchen im Seuchenstall festgestellt. Es scheint das aber sehr selten vorzukommen. Da durch Urin, durch die Fäzes und das Augensekret das Virus in die Außenwelt gelangt und durch die unverletzte Augenschleimhaut und verletzte Haut — auch per os — eine Infektion möglich ist, ist diese Übertragung erklärlich. Immerhin könnte man auch hier an Zwischenträger (Stechfliegen, Mücken, Flöhe, Läuse) denken."

Daß wenigstens eine mechanische Übertragung durch Insektenstich möglich sein würde, dafür sprechen schon die Versuche von Uhlenhuth und Fromme (1915, 1916), durch die gezeigt wurde, daß schon minimale Mengen von Blutvirus (0·001 ccm) zur Infektion ausreichen. So konnte durch Einträufeln von Virus in die unverletzte Conjunctiva, durch Einreiben in die scarifizierte Haut, durch Stich einer mit Blut infizierten Kanüle sowie mit einer in Virusblut getauchten Nadel eine Infektion bei Meerschweinchen erzielt werden. Sie wiesen bereits ausdrücklich darauf hin, daß diese letztgenannten Versuche von Interesse seien für die Bedeutung etwaiger Zwischenträger bzw. Überträger bei der Erkrankung des Menschen.

Auch Reiter (1916, 1917) nimmt außer anderen Infektionswegen die Übertragung durch ein Insekt an. Auf Grund von Versuchen an Meerschweinchen folgerte er im Juli 1916, daß die Stechfliege (Haematopota pluvialis) imstande ist, die Krankheit rein mechanisch zu übertragen. Nähere Angaben über diese Versuche sind nicht gemacht.

Dietrich (1917), dem es gelang, die Krankheit durch den Saugakt des Pferdeegels zu übertragen, meint, daß sämtliche Blutsauger eine „passive Vermittlerrolle" spielen können.

Da wir aus den Versuchen von Schuberg und Ph. Kuhn (1911 und 1912) wußten, daß auch andere Spirochätenkrankheiten, wie das Rückfallfieber und die Hühnerspirochätose, experimentell durch die Stallfliege (Stomoxys calcitrans) übertragen werden können, so begannen wir im September 1916 gleiche Versuche mit der Weilschen Krankheit an Meerschweinchen.

Die Technik der Versuche ist die von Schuberg und Kuhn angegebene. Wir benutzten die erprobten Glaszylinder von 12 cm Länge und $2^1/_2$ cm Durchmesser, deren beide Enden mit Gazestückchen bespannt sind. Da wir aus äußeren Gründen nicht über eine Zucht der Stechfliegen verfügten, so benutzten wir gefangene Fliegen, die wir als einwandfrei, d. h. nicht



infiziert ansehen konnten, weil in Straßburg Fälle von Weilscher Krankheit nicht vorgekommen sind.

Das Versuchsglas wird, mit etwa 5—6 Fliegen beschickt, mit der einen Hand auf die Haut des Tieres aufgesetzt, das man mit der anderen Hand hält. Die Fliegen saugen innerhalb von 24 Stunden einmal ausgiebig.

Versuch I (vgl. Tab. I).

Bei diesem Versuch wurden die Fliegen (je 5 in 5 Gläsern) zunächst an einem gesunden Meerschweinchen gefüttert, um einer etwaigen Schädigung vorzubeugen, die den Spirochäten durch früher aufgenommenes artfremdes Blut hätte zugefügt werden können.

Nachdem die Fliegen am 12. IX. 1916 am kranken Tier gesaugt hatten, wurde nach 20 Minuten ein Glas mit 4 Fliegen an einem gesunden Tier (Nr. 440) und nach 2 Stunden ein Glas mit 5 Fliegen an einem anderen gesunden Tier angesetzt. Weiter wurden die jeweils überlebenden Fliegen bis 28. IX. 1916 täglich an einem neuen Tier gefüttert, so daß im ganzen vom 2. Tage ab 16 Meerschweinchen gestochen wurden. Jedes der Tiere kommt in einen besonderen Topf.

Das Tier Nr. 440 wurde am 15. IX. 1916 verendet aufgefunden. Es zeigte äußerlich an beiden Augen reichlich wässeriges Sekret. Die Sektion ergab starke Blutungen in der Lunge, und in der Brusthöhle fand sich geronnenes Blut. Gelbfärbung war nicht zu bemerken. Da keine Weilsche Krankheit vorzuliegen schien, wurde es unterlassen, nach Spirochäten zu suchen; auch wurden Organe nicht aufbewahrt.

Außerdem verendete am 27. X. 1916 das Tier B 68, das 3 Tage nach der Fütterung der Fliegen am kranken Tier gestochen war. Es zeigte folgenden Befund: Geringe Blutungen in der Unterhaut. Auf der Lungenoberfläche eine linsenförmige Blutung. Keine Gelbfärbung.

Spirochäten ließen sich in der Leber nicht nachweisen.

Mit Leberauszug dieses Tieres wurden 2 Meerschweinchen (Nr. 765 und 773) am 27. X. 1916 geimpft. Sie erkrankten nicht und wurden am 29. III. 1917 mit Leberauszug eines an Weilscher Krankheit verendeten Meerschweinchens nachgespritzt. Beide gingen am 3. IV. 1917 an Weilscher Krankheit ein. In der Leber fanden sich Spirochäten.

Etwa 2 Monate nach Abschluß des Versuches wurden die übrigen überlebenden Tiere einer Nachimpfung mit Leberauszug der Weilschen Krankheit unterzogen. Sie gingen sämtlich innerhalb von 6 bis 7 Tagen nach der Impfung an typischer Weilscher Krankheit ein.

Ergebnis. Zwei durch Stallfliegen gestochene Meerschweinchen, von denen das eine die Stiche 20 Minuten, das andere 3 Tage nach der Fütterung der Fliegen an einem kranken Meerschweinchen erhalten hatte, verenden ohne Gelbfärbung. Sie lassen eine typische Infektion mit Weilscher Krankheit nicht erkennen. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß es sich doch um eine Übertragung gehandelt hat. Bei dem ersten Tier spricht das Augensekret dafür, bei dem zweiten die Blutungen.

Versuch II (vgl. Tab. II).

Nachdem die Fliegen (26 Fliegen in 5 Gläsern) am 15. IX. 1916 ein-

mal am kranken Tier gefüttert waren, wurde ein Glas nach 20 Minuten, ein anderes nach 2 Stunden an je einem gesunden Meerschweinchen angesetzt. Beim ersten saugte 1 Fliege, beim letzteren saugten 2 Fliegen. Danach wurde vom 16. IX. 1916 ab bis zum 21. IX. 1916 täglich ein gesundes Tier von den überlebenden Fliegen gestochen. Es trat keine Erkrankung bei den Meerschweinchen auf. Eine Nachimpfung der gestochenen Tiere fand nicht statt.

Kein Ergebnis.

Versuch III (vgl. Tab. III).

Am 19. und 20. IX. 1916 saugt eine große Anzahl von Fliegen (62 in 12 Röhrchen) an einem gesunden Meerschweinchen. Am 21. IX. 1916 leben von ihnen nur noch 8. An diesem Tage werden sie vormittags und nachmittags an einem kranken Tier gefüttert. Bis zum 22. leben noch 3, bis zum 29. noch 2 Fliegen. Am 23., am 25., am 26., am 27. und am 29. wird je ein gesundes Tier gestochen. Das am 27. nur von 2 Fliegen gestochene Meerschweinchen Nr. 821 verendete am 4. X. 1916.

Befund. An den Augen reichliches wässeriges Sekret. Blutungen in der Unterhaut. Die Lungen blutreich. Die Leber zeigt vereinzelte graurote Knötchen. Keine Gelbfärbung. In der Leber gelingt es mit der Levaditifärbung, zahlreiche Spirochäten nachzuweisen.

Von diesem Tier wurde am 4. X. 1916 Leberauszug auf Meerschweinchen Nr. 770 verimpft. Letzteres starb am 8. X. 1916. Befund: Reichliche Blutungen im Unterhautgewebe. Leichte Blutungen in den Därmen. Auf der Lungenoberfläche eine linsenförmige Blutung. In der Leber vereinzelte graurote Knötchen. Im Dunkelfeld waren aus Leberaufschwemmung Spirochäten nicht mit voller Sicherheit nachweisbar. Wiederum keine Gelbfärbung.

Der Leberauszug dieses Tieres wurde dem Meerschweinchen Nr. 802 eingespritzt. Es verendete in derselben Weise wie die vorhergehenden. Der Befund war derselbe wie bei dem Tier Nr. 770, auch hier keine Gelbfärbung.

Im Leberauszug lassen sich sowohl bei Dunkelfeldbeleuchtung als auch bei Giemsafärbung Spirochäten nachweisen. Auch im Schnittpräparat der Leber sind nach Levaditi zahlreiche Spirochäten nachweisbar.

Die Weiterimpfung auf Meerschweinchen Nr. 24 war erfolglos.

Außer dem Tier Nr. 821 starb von den gestochenen noch Nr. 757, und zwar nach $^1/_2$ Jahr, am 20. III. 1917, ohne irgendwelche bemerkenswerte Veränderungen und ohne Spirochätenbefund.

Ergebnis. Stallfliegen rufen 6 Tage nach der Fütterung an einem kranken Meerschweinchen durch ihren Stich Weilsche Krankheit bei einem gesunden Meerschweinchen hervor.

Sie verläuft ohne Gelbfärbung und wird so bei zwei Weiterimpfungen übertragen.

Versuch IV (vgl. Tab. IV).

Die Fliegen (anfänglich 25 in 5 Gläsern) saugen zunächst 4 Tage lang, vom 22. bis 25. IX. 1916, an kranken Tieren. Dann stechen sie vom 26. IX., an welchem Tage noch 13 am Leben waren, bis zum 1. X. täglich ein neues gesundes Tier. Von diesen verendet Nr. 756, das am 27. IX.,

also 2 Tage nach der letzten Mahlzeit der Fliegen am kranken Tiere gestochen war, am 20. III. 1917. Die Sektion ergab leichte Blutungen im Unterhautgewebe und in den Därmen, sonst keine Besonderheiten. Leichte Gelbfärbung.

In den Giemsapräparaten von der Leber finden sich die Spirochäten der Weilschen Krankheit.

Ergebnis. Ein Meerschweinchen, das 2 Tage nach der Fütterung der Fliegen an einem kranken Tier gestochen war, verendet nach $^1/_2$ Jahr an Weilscher Krankheit. Sie verläuft nur mit schwacher Gelbfärbung. Da eine Stallinfektion, wenn auch nicht wahrscheinlich, so doch immerhin denkbar ist, so wollen wir die Erkrankung noch nicht mit Sicherheit den Fliegenstichen zuschreiben. Sollten sich bei den Versuchen derartige chronische Erkrankungen weiterhin ergeben, so liegt hier eine für die Epidemiologie der Weilschen Krankheit bedeutungsvolle Beobachtung vor.

Versuch V (vgl. Tab. V).

Die Fliegen (anfangs 29 in 6 Röhrchen) saugen wieder während 4 Tagen an kranken Tieren, stechen dann vom 29. IX. 1916 ab Tag für Tag je ein gesundes Tier. Von diesen 5 Tieren verendet Nr. 142, das 3 Tage nach der letzten Mahlzeit am kranken Tier gestochen war, am 22. XI. 1916.

Befund: Leichte Blutungen im Unterhautgewebe, eine linsenförmige Blutung auf der Lunge, vereinzelte gelbgraue Knötchen in der Leber. Keine Gelbfärbung. Spirochäten wurden weder im Dunkelfeld noch im Giemsapräparat nachgewiesen.

Der Leberauszug wird ohne Erfolg auf die beiden Meerschweinchen Nr. 1694 und 1695 verimpft. Sie werden am 23. III. 1917 mit Leberauszug eines an Weilscher Krankheit verendeten Meerschweinchens nachgespritzt und verenden unter bezeichnenden Erscheinungen und Erregerbefund am 3. IV. 1917.

Ergebnis. Ein durch Stallfliegen gestochenes Meerschweinchen, das die Stiche 3 Tage nach der Fütterung der Fliegen an einem kranken Tier erhalten hatte, verendete nach 7 Wochen an den Erscheinungen der Weilschen Krankheit, aber ohne Gelbfärbung und ohne Spirochätenbefund.

Versuch VI (vgl. Tab. VI).

Die Fliegen (anfangs 20 Fliegen in 4 Gläsern) saugen einmal am 1. XII. 1916 am kranken Tier, danach 7 Tage lang an gesunden Meerschweinchen. Diese erkranken nicht und werden am 5. II. 1917 mit Leberauszug eines an Weilscher Krankheit verendeten Meerschweinchens mit Erfolg nachgeimpft. Etwas auffallend ist dabei, daß von ihnen 2 Tiere erst nach 13 und 1 Tier erst nach 15 Tagen sterben. Jedoch lassen sich aus der Verzögerung des Todes deswegen keinerlei sichere Schlüsse ziehen, weil auch unvorbehandelte Meerschweinchen manchmal länger als 10 Tage nach der tödlichen Impfung leben.

Kein Ergebnis.

Versuch VII (vgl. Tab. VII).

Die Fliegen (anfänglich 11 Stück in 3 Gläsern) saugen am 17. VI. 1917 einmal an einem kranken Tier und die nächsten 3 Tage an einem und



demselben gesunden Tier. Am 24. VI. 1917 treten bei diesem in der Bindehaut der Augen leichte Blutungen und leichte Gelbfärbung der Skleren auf. Am 30. VI. 1917 verendet es an typischer Weilscher Krankheit. Im Dunkelfeld und in Giemsapräparaten von der Leber finden sich zahlreiche Spirochäten.

Ergebnis. Stallfliegen übertragen die Weilsche Krankheit auf ein Meerschweinchen, das sie 3 Tage hintereinander nach einer einmaligen Mahlzeit an einem kranken Tier gestochen haben.

Versuch VIII (vgl. Tab. VIII).

Aus jedem der 5 Gläser des Versuchs saugt am 28. VI. 1917 je eine Fliege am kranken Tier. Darauf saugen die Fliegen aus 4 Gläsern 3 Tage hindurch an je einem gesunden Tier. Von diesen verendet eins, das 24 Stunden nach der Mahlzeit am kranken Tier gestochen war, am 10. VII. 1917 an typischer Weilscher Krankheit mit Gelbfärbung und Spirochätenbefund.

Ergebnis. Stallfliegen übertragen 24 Stunden nach einer Mahlzeit an einem kranken Meerschweinchen typische Weilsche Krankheit auf ein gesundes Tier.

Versuch IX (vgl. Tab. IX).

Die Fliegen (anfänglich 26) saugen am 3. VII. 1917 an einem kranken Tier, darauf 12 Tage hindurch täglich an je einem gesunden Tier. Das Meerschweinchen, das 2 Tage nach der Mahlzeit der Fliegen an einem kranken Tier gestochen wurde, verendet 13 Tage später am 18. VII. 1917 an Weilscher Krankheit mit ganz geringer Gelbfärbung.

Befund: Leichte Blutungen im Unterhautgewebe, gelbbraune Knötchen in der Lunge, starke Blutungen in den Därmen. Ganz geringe Gelbfärbung. Im Dunkelfeld und im Giemsapräparat zahlreiche Spirochäten.

Ergebnis. Stallfliegen übertragen 2 Tage nach ihrer Mahlzeit an einem kranken Meerschweinchen die Weilsche Krankheit auf ein gesundes Tier. Letzteres zeigt beim Tode nur ganz geringe Gelbfärbung.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den Versuchen ergibt sich folgendes:

1. Es gelingt, wie das nach den oben erwähnten Versuchen von Uhlenhuth und Fromme zu erwarten war, durch die Stallfliege (Stomoxys calcitrans) die Weilsche Krankheit bei Meerschweinchen im Versuch zu übertragen. Von 9 Versuchen haben 4 ein sicheres, 3 ein unsicheres und 2 kein Ergebnis.

2. Die Fliegen können noch 6 Tage nach der Fütterung am kranken Tier ein gesundes anstecken.

3. Von den sicher infolge der Stiche verendeten Tieren zeigte nur eins ausgesprochene Gelbfärbung.

Fehlen des Ikterus wurde auch bereits bei den durch Uhlenhuth und Fromme geimpften Meerschweinchen beobachtet, aber nur in ganz seltenen Fällen. Rihm, E. Fränkel und M. Busch (1917) berichten,

daß bei einem versehentlich subkutan geimpften Meerschweinchen, das an Weilscher Krankheit zugrunde ging, keine Gelbfärbung vorhanden gewesen sei. Wenn wir nach einer Erklärung für das Ausbleiben der Gelbfärbung suchen, so muß man daran denken, daß bei den Fliegenstichen gegenüber sonstigen Versuchen nur minimale Mengen von Spirochäten eingeimpft werden. Auffallend bleibt, daß im Versuch III auch bei den Weiterimpfungen keine Gelbfärbung zu beobachten war. Was das Fehlen der Gelbfärbung bei dem Menschen anlangt, so ist folgendes zu sagen:

Im Uhlenhuthschen Feldlaboratorium verliefen zwei Laboratoriumsinfektionen bei Dienern ohne Ikterus. Bei der von Hecker und Otto beobachteten Hildesheimer Epidemie hatten von 20 Fällen 14 keine Gelbfärbung. Auch Hauck hat neuerdings über solche Fälle berichtet. Wir haben bisher keinerlei Anhalt, unter welchen Bedingungen die Gelbfärbung bei der Infektion mit Weilscher Krankheit ausbleibt; vielleicht führt die Verfolgung der bei den Tierversuchen gewonnenen Gesichtspunkte zu weiterer Erkenntnis.

4. Es besteht die Möglichkeit, daß die Fliegeninfektion der Meerschweinchen erst nach einer Reihe von Monaten zum Tode führt. Neue Versuche müssen lehren, ob die dahingehende Beobachtung des Versuches IV weiterhin bestätigt wird. Sollte es der Fall sein, so würde die Frage ernstlich zu erwägen sein, ob nicht auch bei der Weilschen Krankheit der Menschen eine lange Inkubationszeit vorkommt.

Die Stomoxys tritt nach neueren, noch nicht veröffentlichten Untersuchungen von Ph. Kuhn hauptsächlich in den Monaten Juni bis Dezember auf und ist am lästigsten in den Monaten August, September, Oktober, November. Am meisten wird sie im September gefangen. Die von Uhlenhuth und Fromme angegebene Verteilung der Fälle von Weilscher Krankheit bei Soldaten läßt sich wohl mit der Kurve des Vorkommens der Stomoxys in Einklang bringen, besonders wenn man die Inkubationszeit berücksichtigt und daran denkt, daß die Meldungen der Krankheitsfälle meist erheblich nach dem Beginn der ersten Erscheinungen erfolgen.

Hecker und Otto nehmen nach ihren Erfahrungen an, daß die Infektion im Gegensatz zu den „abendlichen" und „nächtlichen" Infektionen durch die Anophelesmücke bei der Malaria, die Stegomyia beim Gelbfieber und die Pappatacimücke bei der Hundskrankheit bei der Weilschen Krankheit am Tage erfolgt. Da die Stomoxys calcitrans ausschließlich tagsüber sticht, so liegt auch hinsichtlich dieses Punktes die Möglichkeit vor, daß diese Fliege beteiligt ist.



Wenn Reiter ausführt, daß die Stallfliege vorzugsweise in geschlossenen Räumen vorkommt, so ist das richtig. Unter Berücksichtigung der epidemiologischen Verhältnisse im Felde dürften dazu aber auch wohl die Unterstände usw. zu rechnen sein. Man darf aber dabei nicht übersehen, daß die Stallfliege sich überall auch da im Freien einstellt, wo ein starker Verkehr mit Vieh und Pferden herrscht, z. B. auf Weiden. Die Beobachtung der Japaner, nach der die Ratten Träger der Seuche sein sollen, indem sie in ihren Nieren und im Urin die Erreger der Weilschen Krankheit beherbergen und nach außen ausscheiden, ist in Deutschland noch nicht bestätigt, wohl aber in Frankreich. Uhlenhuth hat bereits neuerdings experimentell diese Frage näher studiert. Er konnte feststellen, daß Ratten, die Organe von den an Weilscher Krankheit eingegangenen Meerschweinchen gefressen hatten, die Spirochäten einige Wochen in ihrem Körper beherbergen können, ohne selbst zu erkranken, wie durch Verimpfung der Organe (Leber und Niere) der getöteten Ratten auf Meerschweinchen festgestellt wurde. Daß die Ratten selbst nach künstlicher Infektion in der Regel nicht an Ikterus erkranken, war früher bereits von Uhlenhuth und Fromme festgestellt. Nimmt man nun an, daß die Ratten bei der Verbreitung der Seuche beteiligt sind, so wäre es auch dann noch möglich, daß die Stomoxys calcitrans als Vermittler dienen kann, denn diese Fliege sticht auch kleinere Tiere.

Die vorliegenden epidemiologischen Beobachtungen schließen also die Möglichkeit, daß auch die Stallfliege an der Übertragung der Weilschen Krankheit beteiligt ist, nicht aus. Beweise dafür sind aber noch nicht vorhanden. Es muß ausdrücklich hervorgehoben werden, daß die hier beschriebenen Versuche lediglich Laboratoriumsversuche sind, die sich auf Meerschweinchen erstrecken. Sie beweisen an sich nichts für die Übertragung der Weilschen Krankheit beim Menschen unter natürlichen Verhältnissen, ebensowenig wie die oben angeführten positiven Versuche von Schuberg und Kuhn beweisen können, daß die Stechfliegen Rekurrens und die Hühnerspirillose unter natürlichen Verhältnissen übertragen. Ebensogut wie die Stallfliege sind sicher auch andere stechende Insekten bei ähnlicher Versuchsanordnung imstande, im Experiment beim Meerschweinchen die Krankheit zu übertragen. Es handelt sich nach unserer Ansicht hierbei zunächst lediglich um eine mechanische Übertragung. Analoge Beobachtungen, wie sie bei der Schlafkrankheit mit der Glossina palpalis gemacht sind, fehlen hier. Für eine Entwicklung bzw. Vermehrung der Parasiten in der Fliege haben wir keine Anhaltspunkte. Wenn auch die Übertragung nach 6 Tagen noch gelungen ist, so muß man zunächst annehmen, daß



die Spirochäten im feuchten Medium (Stechrüssel) der Fliege vor Austrocknung geschützt waren und sich so lange gehalten haben, wie man das auch im Experiment zeigen kann, denn bei Austrocknung und im Sonnenlicht gehen die Parasiten in einigen Stunden zugrunde (Uhlenhuth und Fromme, Uhlenhuth).

Die Versuchsbedingungen im Tierexperiment entsprechen nicht den unter natürlichen Verhältnissen gegebenen. Bei den Versuchen am Meerschweinchen hat die Fliege Gelegenheit, durch den Stich viel mehr Parasiten aus dem Blut dieser Tiere aufzunehmen als beim Menschen. Während bei schwerkranken Meerschweinchen die Spirochäten leicht (im Dunkelfeld) im Blut nachzuweisen sind, ist dies beim Menschen nicht der Fall, besonders wenn die Krankheit schon etwas vorgeschritten ist. Auch bei Ratten, die Meerschweinchenkadaver von den an Weilscher Krankheit gestorbenen Tieren gefressen haben, gelingt der Nachweis im Blut mikroskopisch nicht. Auch war der Stechakt bei unseren Versuchen wohl intensiver als unter natürlichen Verhältnissen. Es ist ferner nicht zu vergessen, daß eben durch jede kleine Verletzung der Haut und der Schleimhäute im Experiment eine Infektion vom Meerschweinchen gelingt (Uhlenhuth und Fromme). Und auch bei Menschen sind zwei Laboratoriumsinfektionen dadurch hervorgerufen worden, daß in dem einen Fall das Virus in die Augenschleimhaut, in dem anderen in die Risse aufgesprungener Hände hineingelangte. Das sind alles Dinge, die eine eingehende Berücksichtigung bei der Beurteilung der Übertragungsmöglichkeit durch Stechfliegen verdienen. Immerhin ist, wie gesagt, die Möglichkeit einer Übertragung durch stechende Insekten nicht von der Hand zu weisen.

Die Japaner lehnen die Fliegentheorie überhaupt ab. Sie nehmen an, daß lediglich durch die Schleimhaut oder die Haut die Infektion beim Menschen zustande kommt, und zwar direkt oder indirekt durch den Urin von Kranken oder Rekonvaleszenten, die unter Umständen bis zu 60 Tagen im Urin die Spirochäten noch ausscheiden, oder durch den Urin der Ratten, die ja in den Schützengräben an der Front in so großer Zahl vorkommen. Das eigenartig zerstreute Auftreten der Weilschen Krankheit und die Tatsache, daß z. B. in Lazaretten derartige Kontaktinfektionen durch Urin usw. nicht bekannt geworden sind, spricht für Zwischenträger, die die Japaner in den Ratten sehen. Möglich ist, daß die Fliegen und Ratten in Betracht kommen, aber entscheiden läßt sich die Frage auch auf Grund der vorliegenden Versuche noch nicht. Weitere Versuche und epidemiologische Beobachtungen sind zur Klärung der Frage über die Weiterverbreitung der Weilschen Krankheit notwendig.



Bei den Arbeiten hat uns die wissenschaftliche Hilfsarbeiterin Fräulein Bosselmann wertvolle Dienste geleistet, wofür wir ihr an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

Tabelle I.

Versuch Nr. I.

Nummer des Röhrchens	Anfängl. Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am ges. Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
1	5	10. IX. 16 nachm.	11. IX. 16 vorm.	5	12. IX. 16 vorm. (1 nur kurz)	4
2	5	"	"	5	"	5
3	5	"	"	5	"	3
4	5	"	"	5	"	4
5	5	"	"	5	"	3

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 445	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 440	Anzahl der Fliegen
1	12. IX. 16 vorm. nach 20 Minuten	4	—	4
2	"	5	12. IX. 16 vorm. nach 2 Stunden	5
3	"	3	—	3
4	"	4	—	4
5	"	3	—	3

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 442	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 320	Anzahl der Fliegen
1	13. IX. 16 vorm.	4	14. IX. 16 vorm.	4
2	"	4	"	4
3	"	3	"	3
4	"	3	"	2
5	" Nachgespritzt mit Leberauszug eines an Weil'scher Krankheit verendeten Meerschweinchens. 27. XI. 16. intraperitoneal † am 3. XII. 16 an typischer Weilscher Krankheit mit Gelbfärbung	3	" Nachgespritzt wie Nr. 442 27. XI. 16. † 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	3

Tabelle I. Versuch Nr. 1 (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. B. 68	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 15	Anzahl der Fliegen
1	15. IX. 16 vorm.	3	16. IX. 16 vorm.	3
2	"	4	"	4
3	"	3	"	2
4	"	2	"	1
5	"	2	"	1
	† 27. X. 16		Nachgespritzt wie Nr. 442, 27. XI. 16. † am 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 44	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 1	Anzahl der Fliegen
1	17. IV. 16 vorm.	2	18. IX. 16 vorm.	1
2	"	3	"	3
3	—	0	—	—
4	—	0	—	—
5	"	1	"	0
			Nachgepritzt wie Nr. 442, 27. XI. 16. † am 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 752	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 753	Anzahl der Fliegen
1	19. IX. 16 vorm.	1	20. IX. 16 vorm.	1
2	"	3	"	2
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
	Nachgespritzt wie Nr. 442 27. XI. 16. † am 4. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.		Nachgepritzt wie Nr. 442 27. XI. 16. † am 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Tabelle I. Versuch Nr. I (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 131	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 759	Anzahl der Fliegen
1	21. IX. 16 vorm.	1	22. IX. 16 vorm.	0
2	„	2	„	2
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
	Nachgespritzt wie Nr. 442 27. XI. 16. † am 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.		Die Fliegen saugen 2 Tage am selben Tier. Nachgespritzt wie Nr. 442 27. XI. 16. † am 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 759	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 762	Anzahl der Fliegen
1	—	—	—	—
2	23. IX. 16 vorm.	2	25. IX. 16 vorm.	2
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
			Die Fliegen saugen am 24. IX. 16 nicht. Nachgespritzt wie Nr. 442 am 27. XI. 16. † 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 767	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 127	Anzahl der Fliegen
1	—	—	—	—
2	26. XI. 16 vorm.	2	27. IX. 16 vorm.	2
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
	Nachgespritzt wie Nr. 442 am 27. XI. 16. † 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.		Die Fliegen saugen 2 Tage am selben Tiere. Nachgespritzt wie Nr. 442 am 27. XI. 16. † 3. XII. 16. Befund wie bei Nr. 442.	

Tabelle I. Versuch I (Schluß).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 127	Anzahl der Fliegen
1	—	—
2	28. IX. 16 vorm.	2
3	—	—
4	—	—
5	—	—

Tabelle II.

Versuch Nr. II.

Nummer des Röhrchens	Anfängliche Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
1	5	15. IX. 16 vorm.	15. IX. 16 mitt.	5 1 nur kurz
2	5	„	„	5 2 nur kurz
3	4	„	„	3
4	6	„	„	6
5	6	„	„	4

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 443	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. B. 59	Anzahl der Fliegen
1	15. IX. 16 nachm. nach 20 Min.	5		5
2	—	5	15. IX. 16 n. 2 nach 2 Std.	5
3	—	2	—	2
4	—	6	—	6
5	—	4	—	4

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 772	Anzahl der Fliegen
1	16. IX. 16 vorm.	3	17. IX. 16 vorm.	2
2	„	3	„	3
3	—	0	—	—
4	„	1	„	0
5	„	1	„	0

Tabelle II. Versuch Nr. II (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 25	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 755	Anzahl der Fliegen
1	18. IX. 16 vorm.	2	19. IX. 16 vorm.	2
2	"	3	—	2
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 822	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 812	Anzahl der Fliegen
1	20. IX. 16 vorm.	2	21. IX. 16 vorm.	1 am Abend alle tot
2	"	1	—	0
3	"	—	—	—
4	"	—	—	—
5	"	—	—	—

Tabelle III.

Versuch Nr. III.

Nummer des Röhrchens	Anfängliche Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am ges. Tier	Anzahl der Fliegen
1	5	19. IX. 16 vorm.	19. IX. 16 nachm.	4
2	5	"	"	4
3	5	20. IX. 16 vorm.	20. IX. 16 nachm.	5
4	5	"	"	5
5	5	"	"	5
6	5	"	"	5
7	6	"	"	6
8	5	"	"	5
9	5	"	"	5
10	5	"	"	5
11	4	"	"	4
12	7	"	"	7

Tabelle III. Versuch Nr. III (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
1	20. IX. 16. nachm.	3	21. IX. 16 morg.	1
2	,,	4	,,	1
3	—	—	—	3
4	—	—	—	0
5	—	—	—	2
6	—	—	—	2
7	—	—	—	1
8	—	—	—	2
9	—	—	—	4
10	—	—	—	4
11	—	—	—	2
12	—	—	—	4

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 757	Anzahl der Fliegen
1	21. IX. 16 nachm.	1	22. IX. 16 vorm.	1
2	,,	0	—	—
3	,,	0	—	—
4	—	0	—	—
5	,,	0	—	—
6	,,	0	—	—
7	,,	0	—	—
8	,,	1	,,	0
9	,,	0	—	—
10	,,	3	,,	2
11	,,	1	,,	0
12	,,	1	,, † 20. III. 17	0



Tabelle III. Versuch Nr. III (Schluß).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 764	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 769	Anzahl der Fliegen
1	23. IX. 16 vorm. u. nachm.	1	25. IX. 16 vorm.	0
2	—	—	—	—
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
5	—	—	—	—
6	—	—	—	—
7	—	—	—	—
8	—	—	—	—
9	—	—	—	—
10	23. IX. 16 vorm.	2	„	2
11	—	—	—	—
12	—	—	—	—
	Aus Röhrchen 10 saugte nur 1 Flg. vorm., nchm. saugt. beide nicht.		Am 24. IX. saugt. die Fliegen nicht	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 761	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 821	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 823	Anzahl der Fliegen
1	—	—	—	—	—	—
2	—	—	—	—	—	—
3	—	—	—	—	—	—
4	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—
7	—	—	—	—	—	—
8	—	—	—	—	—	—
9	—	—	—	—	—	—
10	26. IX. 16 nachm.	2	27.IX.16 nachm.	2	29. IX. 16 nachm.	2
11	—	—	—	—	—	—
12	—	—	—	—	—	—
			† 4. X. 16.		Am 28. IX. wollten die Fliegen nicht saugen	

Tabelle IV.

Versuch Nr. IV.

Nummer des Röhrchens	Anfängliche Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
13	5	22. IX. 16 vorm.	22. IX. 16 nachm.	5
14	5	"	"	5
15	5	"	"	5
16	5	"	"	5
17	5	"	"	5

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
13	23. IX. 16 vorm. u. nachm.	4	24. IX. 16 vorm.	4
14	"	4	"	1
15	"	3	"	3
16	"	5	"	4
17	" Vormittags saugt. nur vereinz. Flieg. aus allen Gläs., nachm. saugten alle sehr viel.	3	"	4

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 146	Anzahl der Fliegen
13	25. IX. 16 vorm.	4	26. IX. 16 vorm.	4
14	—	0	—	—
15	"	3	"	1
16	"	4	"	4
17	"	4	"	4

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 756	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 758	Anzahl der Fliegen
13	27. IX. 16 vorm.	4	28. IX. 16 nachm.	4
14	—	—	—	—
15	"	1	"	1
16	"	3	"	3
17	" † 21. III. 17	4	"	3

Tabelle IV. Versuch Nr. IV (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 143	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 815	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 130	Anzahl der Fliegen
13	29. IX. 16 nachm.	4	30. IX. 16. vorm.	3	1. X. 16. vorm.	2
14	—	—	—	—	—	—
15	,,	1	,,	1	,,	1
16	,,	3	,,	3	,,	3
17	,,	3	,,	3	,,	3

Tabelle V.

Versuch Nr. V.

Nummer des Röhrchens	Anfängliche Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
18	5	25. IX. 16 vorm.	25. IX. 16 nachm.	5
19	4	,,	,,	4
20	4	,,	,,	4
21	5	,,	,,	5
22	6	,,	,	6
23	5	,,	,,	5
			Die Fliegen aus Röhrchen 21 saugen alle, die der übrigen Röhrchen nur vereinzelt	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen
18	26. IX. 16 vorm.	5	27. IX. 16 vorm.	1
19	,,	4	,,	4
20	,,	3	,,	2
21	,,	4	,,	4
22	,,	4	,,	3
23	,,	0	—	—

Tabelle V. Versuch Nr. V (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 818	Anzahl der Fliegen
18	28. IX. 16 vorm.	1	29. IX. 16 vorm.	0
19	"	4	"	3
20	"	1	"	0
21	"	4	"	3
22	"	1	"	1
23	—	—	—	—

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 142	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 817	Anzahl der Fliegen
18	—	—	—	—
19	1. X. 16 vorm.	3	2. X. 16 nachm.	3
20	—	—	—	—
21	"	2	"	2
22	"	1	"	1
23	— † 22. XI. 16	—	—	—

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 804	Anzahl der Fliegen
18	—	—	—	—
19	3. X. 16 nachm.	2	5. X. 16 nachm.	2
20	—	—	—	—
21	"	2	"	2
22	"	1	"	1
23	—	—	—	—

Tabelle VI.

Versuch Nr. VI.

Nummer des Röhrchens	Anfängl. Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saug. am krank. Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesunden Tier Nr. 1699	Anzahl der Fliegen
1	5	1. XII. 16	1. XII. 16 nachm.	5	2. XII. 16 vorm.	5
2	5	"	"	5	"	5
3	5	"	"	5	"	5
4	5	"	"	5	"	0
					Nachgespritzt mit Leberauszug eines an Weilscher Krankheit verendeten Meerschweinchens am 5. II. 17. † am 10. II. 17 an typischer Weilscher Krankheit.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 1825	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 809	Anzahl der Fliegen
1	4. XII. 16 nachm.	4	5. XII. 16 nachm.	3
2	"	5	"	0
3	"	5	"	0
4	—	—	—	0
	Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 10. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.		Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 18. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 673	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 601	Anzahl der Fliegen
1	6. XII. 16 nachm.	3	7. XII. 16 nachm.	3
2	—	—	—	—
3	—	—	—	—
4	—	—	—	—
	Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 18. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.		Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 10. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.	

Tabelle VI. Versuch Nr. VI (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 602	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 603	Anzahl der Fliegen
1	9. XII. 16 vorm.	3	10. XII. 16	2
2	—	—	—	
3	—	—	—	
4	—	—	—	
	Am 8. wollten die Fliegen nicht saugen. Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 10. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.		Nachgespritzt wie Nr. 1699 am 5. II. 17. † am 10. II. 17. Befund wie bei Nr. 1699.	

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 603	Anzahl der Fliegen
1	11. XII. 16	1
2		
3		
4		

Tabelle VII.

Versuch Nr. VII.

Nummer des Röhrchens	Anfängl. Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 414	Anzahl der Fliegen
1	6	17. VI. 17 vorm. 8h	17. VI. 17 vorm.	3	18. VI. 17 nachm.	1
2	5	„	„	3	„	1
3	5	„	„	5	„	3

Nummer des Röhrchens	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 414	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 414	Anzahl der Fliegen
1	19. VI. 17 nachm.	0	—	0
2	„	0	—	0
3	„	3	20. VI. 17 vorm. Von den 2 überlebend. Flieg. saugte nur eine. Am 21. VI. 17 sind die beiden Fliegen tot. Nr. 414 † am 30. VI. 17.	2

Tabelle VIII.

Versuch Nr. VIII.

Nummer des Röhrchens	Anfängl. Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am ges. Tier Nr. 899	Anzahl der Fliegen
1	5	28.VI. 17 vorm. 8h	28. VI. 17 nachm. 4—6h	5	29.VI. 17 nachm. 4h	4
2	5	"	"	5	"	4
3	5	"	"	5	"	3
4	5	"	"	3	"	0
5	5	"	"	5	"	3
			Aus jed. Röhrch. hat nur je eine Fliege gesaugt.		† 10.VII. 17	

Nummer des Röhrchens	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 898	Anzahl der Fliegen	Datum d. Saug. am ges. Tier Nr. 704	Anzahl der Fliegen
1	30.VI. 17 vorm. 10h	4	1.VII. 17 vorm. 10h	4
2	"	4	"	3
3	"	3	"	2
4	—	—	—	—
5	"	3	"	2

Am 2. VII. 17 leben nur noch wenig Fliegen. Da am kranken Tier aus jedem Glas nur je eine Fliege gesaugt hat, wird der Versuch nicht weiter fortgesetzt.

Tabelle IX.

Versuch Nr. IX.

Nummer des Röhrchens	Anfängl. Anzahl der Fliegen	Datum des Fangens	Datum des Saugens am kranken Tier Nr. 412	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 13	Anzahl der Fliegen
1	6	3. VII. 17 vorm.	3. VII. 17 nachm.	6	4. VII. 17 nachm.	4
2	6	"	"	6	"	4
3	4	"	"	4	"	4
4	5	"	"	5	"	4
5	5	"	"	5	"	3

Tabelle IX. Versuch Nr. IX (Fortsetzung).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 14	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 15	Anzahl der Fliegen
1	5. VII. 17 nachm.	4	6. VII. 17 nachm.	4
2	"	2	"	2
3	"	2	"	2
4	"	2	"	2
5	"	3	"	3
	† am 18. VII. 17			

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 16	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 17	Anzahl der Fliegen
1	7. VII. 17 vorm.	4	8. VII. 17 vorm.	4
2	"	1	"	1
3	"	1	"	1
4	"	2	"	2
5	"	2	"	2

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 18	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 19	Anzahl der Fliegen
1	9. VII. 17 nachm.	2	10. VII. 17 nachm.	2
2	"	1	"	1
3	"	1	"	1
4	"	1	"	1
5	"	2	"	2

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 22	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 23	Anzahl der Fliegen
1	11. VII. 17 nachm.	1	12. VII. 17 nachm.	1
2	"	1	"	1
3	"	1	"	1
4	"	1	"	1
5	"	2	"	2

Tabelle IX. Versuch Nr. IX (Schluß).

Nummer des Röhrchens	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 32	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 33	Anzahl der Fliegen	Datum des Saugens am gesund. Tier Nr. 34	Anzahl der Fliegen
1	13. VII. 17 vorm. u. nachm.	1	14. VII. 17 vorm.	1	15. VII. 17 vorm.	0
2	,,	1	,,	0	—	—
3	,,	1	,,	0	—	—
4	,,	1	,,	1	,,	0
5	,, Die Fliegen wurden 2 mal angesetzt, weil nicht alle vormittags gesaugt hatten.	2	,,	2	,,	1

Am 16. VII. 17 sind alle Fliegen tot.

Literaturverzeichnis.

1. Hecker und Otto, Beiträge zur Lehre von der sogenannten Weilschen Krankheit. *Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens.* 1911. H. 46.

2. Uhlenhuth und Fromme, Untersuchungen über die Ätiologie, Immunität und spezifische Behandlung der Weilschen Krankheit (Icterus infectiosus). *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.* Bd. XXV. 1916; sowie *Med. Klinik.* 1915. Nr. 44, 46, 47 u. 50 und *Berliner klin. Wochenschr.* 1916. Nr. 11.

3. Göbel, Beiträge zur Frage der sogenannten Weilschen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Med. Klinik.* 1916. Nr. 15.

4. Reiter, Weilsche Krankheit. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. Nr. 33; *Vereins- und Kongreßberichte, Sitzung der Vereinigten ärztlichen Gesellschaften Berlin.* 12. Juli 1916. — Derselbe, Zur Kenntnis der Weilschen Krankheit. V. Mitteilung: Epidemiologische Fragen. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1917. Nr. 18.

5. Dietrich, Morphologische und biologische Beobachtungen an der Spirochäte der Weilschen Krankheit. *Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.* Bd. XXVI. 1917.

6. Schuberg und Kuhn, Über die Übertragung von Krankheiten durch einheimische stechende Insekten. I. und II. Teil. *Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt.* Bd. XXXI. 1911. H. 2 und Bd. XL. 1912. H. 2.

7. Rihm, E. Fränkel und M. Busch, im Erscheinen.

8. Ido, Hoki und Wani, The prophylaxis of Weils disease. *Journal of experim. Medicine.* Vol. XXIV. 1916. No. 5.

9. Martin et Petit, Présence de Sp. icterohaem. chez le surmulot de la zone des armées. *Compt. rend. Soc. de biol.* Tom. LXXX. 6. Jan. 1917.

10. Courmont et Durand, Le rat d'égout „réservoir de virus" de la spirochaetose icterohaem. *Bull. Soc. Med. Hosp. Paris.* 26 janv. 1917.

11. Hauck, Beitrag zur Weilschen Krankheit. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1917. Nr. 38.



Vierundachtzigster Band. Drittes Heft.

ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. C. FLÜGGE, GEH. MED.-RAT UND DIREKTOR DES HYG. INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BERLIN,
UND
PROF. DR. G. GAFFKY, WIRKL. GEH. OBERMEDIZINALRAT.

VIERUNDACHTZIGSTER BAND.
DRITTES HEFT.
MIT EINER KURVE IM TEXT UND SIEBEN TAFELN.



LEIPZIG
VERLAG VON VEIT & COMP.
1917

(Ausgegeben am 9. Dezember 1917.)





Inhalt.

Die *„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten"* erscheint in zwanglosen Heften von verschiedenem Umfange. 30—35 Druckbogen, denen nach Bedarf Tafeln beigegeben werden, bilden im allgemeinen einen Band. *Die Verpflichtung zur Abnahme erstreckt sich auf einen Band;* einzelne Hefte werden nur soweit überzählig vorhanden und *zu erhöhtem Preise* geliefert.

Die Herren Mitarbeiter erhalten *fünfzig* Abzüge ihrer Beiträge gratis, Die Abzüge werden unabhängig vom Erscheinungstermine der Hefte sofort nach Vollendung des Druckes jeder einzelnen Abhandlung seitens der Verlagsbuchhandlung geliefert.

Beiträge sind an

Geheimrat Prof. Dr. **C. Flügge** in Berlin NW. 7, Dorotheenstr. 35

oder an

Geheimrat Prof. Dr. **G. Gaffky** in Hannover, Kaulbachstraße 9,

postfrei einzusenden. — **Zeichnungen** zu Tafeln oder zu Abbildungen im Text sind auf vom **Manuskript** getrennten Blättern beizulegen. Bestehen die Zeichnungen zu Tafeln aus einzelnen Abschnitten, so ist, **unter Berücksichtigung** der Formatverhältnisse der Zeitschrift, eine **Zusammenstellung**, die als Vorlage dienen kann, beizufügen.

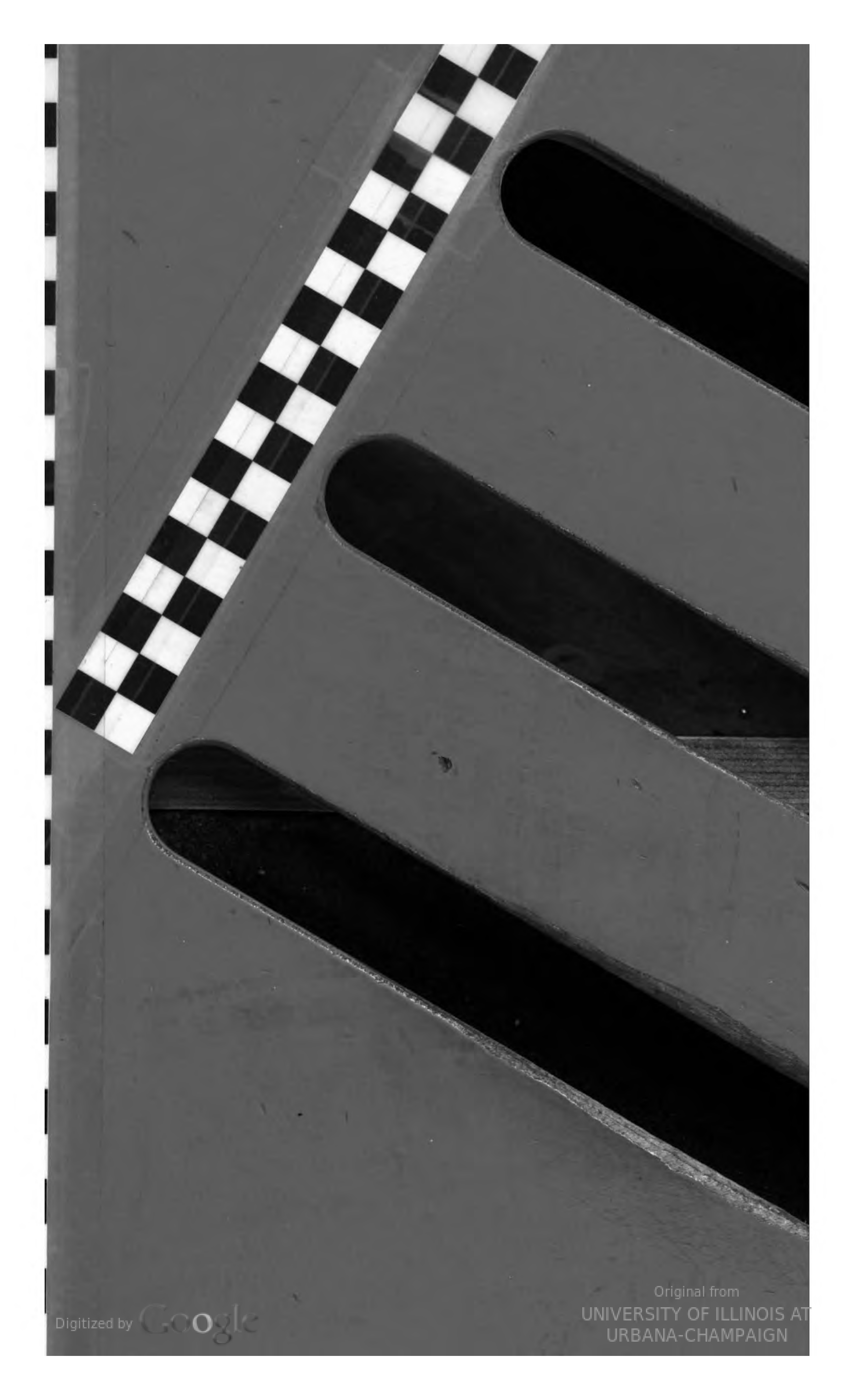


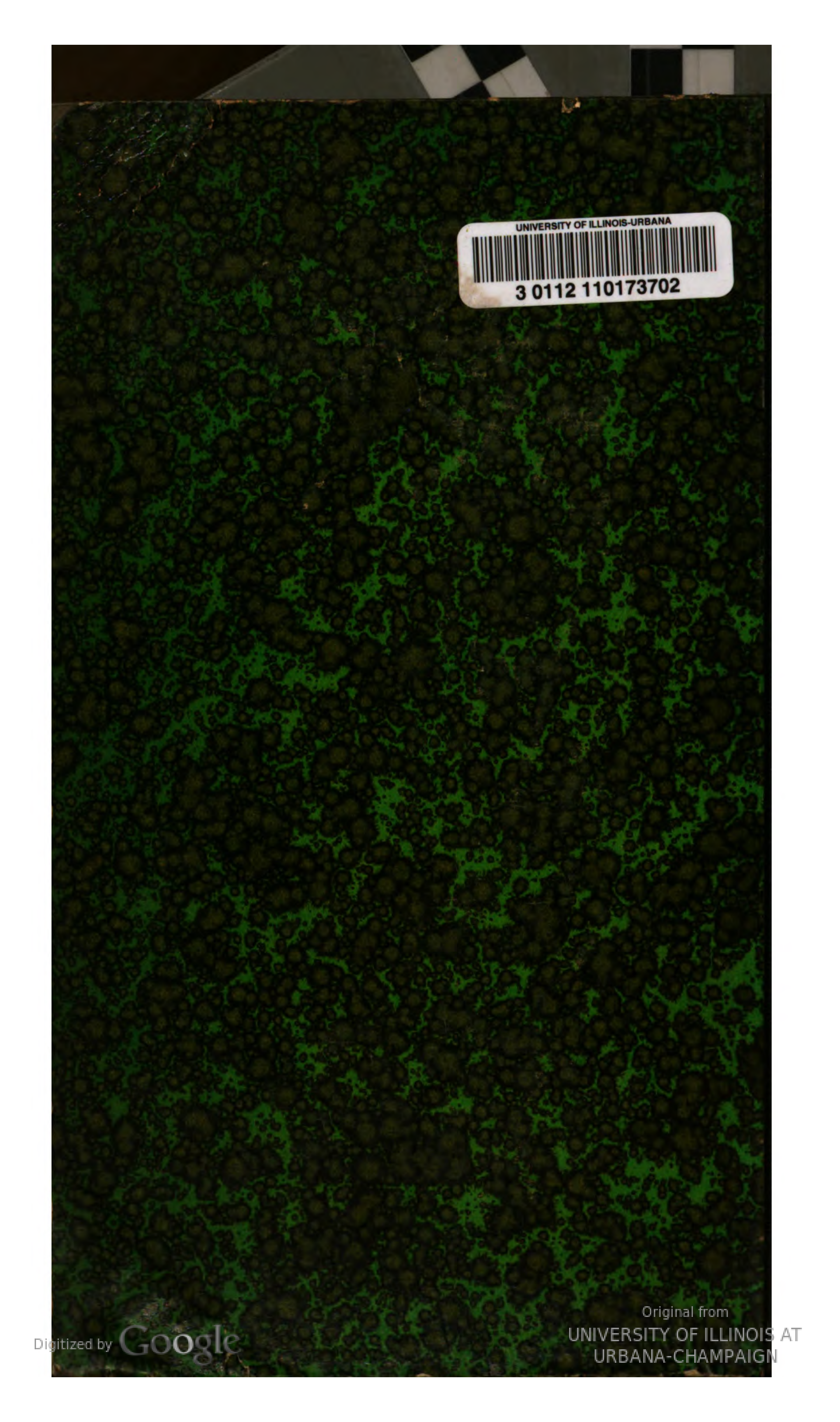
Metzger & Wittig, Leipzig.










UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 110173702